

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

U.E.R. MEDECINE SUD-OUEST

Année 1978 . N° 88

**LE DEVELOPPEMENT DU MEMBRE SUPERIEUR
ESSAI DE CLASSIFICATION
DES MALFORMATIONS DE LA MAIN**

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 20 Mars 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

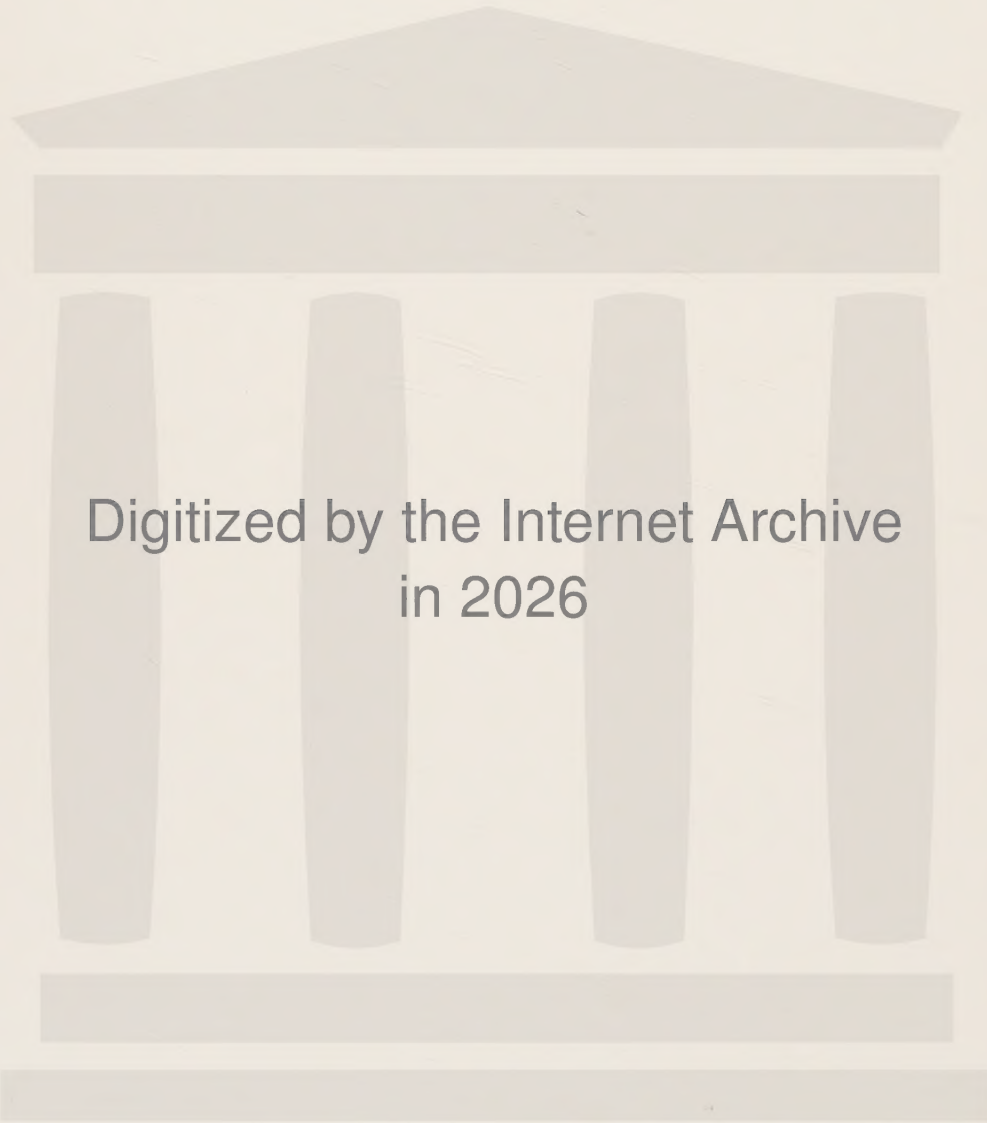
Marielle FELIX-GENEVOIS

née le 24 Avril 1951

à LYON-6^e (Rhône)



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554221_0012

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

U.E.R. MEDECINE SUD-OUEST

Année 1978 . N°

LE DEVELOPPEMENT DU MEMBRE SUPERIEUR
ESSAI DE CLASSIFICATION
DES MALFORMATIONS DE LA MAIN

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 20 Mars 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marielle FELIX-GENEVOIS

née le 24 Avril 1951

à LYON-6^e (Rhône)



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON

Année 1978 - N°

LE DÉVELOPPEMENT DU MEMBRE SUPÉRIEUR
ESSAI DE CLASSIFICATION
DES MALFORMATIONS DE LA MAIN



THÈSE

présentée

À L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 20 Mars 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marielle FELIX-GENEVOIS

née le 24 Avril 1951

à LYON-6 (Rhône)



U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD-OUEST

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice Président : Mr B. ROUSSET, chercheur

Troisième Vice Président : Mr R. LOPEZ, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître
de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine Lyon Nord : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître
de Conférences

U.E.R. de Médecine SUD OUEST : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education physique et Sportive : Mr. A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques: Mr le Professeur E. COMBET

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET; Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique: Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs AIMARD Gilbert	Neurologie
BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie-Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil Digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie Appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BOUVIER Maïrice	Rhumatologie
BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean-Louis	Maladies Infectieuses
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
Mrs CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD-PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
THOULON Jean-Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TREPPON Christian	Clinique Médicale "A"
TRILLET Marc	Neurologie

A ma famille

A mes amis

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT.

Son enseignement nous fit pénétrer le monde
mystérieux de la génétique et de la génèse de l'être.
Il inspira ce travail.

Nous le remercions de bien vouloir aujourd'hui
présider notre jury.

Aux membres de notre jury

Monsieur le Professeur R. GILLY.

Nous avons admiré sa gentillesse quotidienne et
ses connaissances mises au service de ses petits
patients.

Son enthousiasme guida notre choix professionnel.

Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT,

Monsieur le Docteur S. GUIBAUD,

Qui ont accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur PLAUCHU.

Nous le remercions de la précision et de la
gentillesse avec lesquelles il guida ce travail.

A Monsieur le Docteur R. DAMS.

Sa collaboration nous fut précieuse au cours de
cette étude.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

"C'est donc à l'être capable
d'acquérir le plus grand nombre
de techniques que la nature a donné
l'outil de loin le plus utile :
la main..."

ARISTOTE
(IV^e siècle avant J.C.)

Le but de ce travail est d'établir une classification des malformations de la main, fondée sur les phénomènes observés au cours de l'embryogénèse, dont la connaissance est de plus en plus précise, grâce à de nombreuses études récentes.

La recherche embryologique s'attache à l'observation des faits chez l'animal. L'étude des espèces inférieures a permis l'analyse de l'apparition des facteurs d'évolution des espèces. Au niveau du membre supérieur, l'adaptation de la vie aquatique à la vie terrestre, et enfin à la station debout amena des transformations relativement minimales de la "main ancestrale" des tétrapodes.

I. GEOFFROY de ST. HILAIRE (196), de 1832 à 1836 avait classé les "monstres" humains en :

- monstres autosites ectroméliens (hémimélie, phocomélie, ectromélie) et méloméliens (ou schizoméliens) ou monstres parasites.

- Monstres hémitériens ou "demi-monstres", dont les anomalies du membre supérieur telles les syndactylies, les dystrophies osseuses ou articulaires.

"La monstruosité est un objet contre nature, ou plutôt, non pas absolument contre nature, mais contre ce qui se passe le plus ordinairement dans la nature". DARESTE, en 1855 est le premier à avoir recréé toutes les malformations connues de l'embryon de poulet et fait la distinction entre monstruosité et malformation.

D'aucuns parlent de malformation congénitale, ce qui nous paraît être un pléonasme, malformation signifiant étymologiquement malfaçon embryonnaire.

La survenue d'une malformation est la traduction d'une erreur de l'embryogénèse à un niveau reconnu, d'origine x : cause externe tératologique, ou accident de cause inconnue, ou origine x : cause génétique, transmissible. La détermination précise de cette origine permet au généticien de donner un conseil précieux aux parents concernés.

La fréquence des malformations des extrémités est de trois ordres (190) :

- les cas à haut risque de récurrence (25-50%), dominant autosomique et récessif à pénétrance complète (acheiropodie, achondroplasie, certaines brachydactylies et ectrodactylies).

- Les cas à risque médian (10%), d'hérédité multifactorielle, dominante à pénétrance incomplète (main botte, agénésies radiales ou cubitales, certaines phocomélies).

- Les cas à risque négligeable, d'étiologie inconnue ou de cause exogène (certaines amélies, phocomélies, les amputations complètes de membre).

L'ensemble des malformations représente 1 à 2% des naissances vivantes, ce chiffre dépendant de la race et du pays concernés. Il est en particulier plus élevé en Australie (264) et le plus bas au Japon (252), malgré une fréquence remarquable des becs de lièvre (142).

Il faut cependant remarquer que le diagnostic des malformations n'est porté avec sûreté à la naissance que dans 26% des cas (272), alors que 42% des malformations ne sont que soupçonnées.

Les malformations des membres occupent le premier rang des malformations observées à la naissance (0,21% des naissances), si on y inclut le pied-bot qui en représente plus de la moitié (266), ceci dans la race blanche.

Parmi les anomalies des membres, les malformations des mains représentent 1°/°° naissances (310,149), la plus fréquente étant la polydactylie (17% des malformations des mains (144, 236)). Ce chiffre est lui même nettement plus élevé dans la race noire d'Amérique (187), sensiblement plus élevé chez les Chinois de Hawaï, les Indiens d'Amérique et les Sud-Africains (212).

CHAPITRE II

PHYLOGENESE

"Belle réussite fonctionnelle
mais anatomie ancestrale...."

J.H. SOUTOUL (282)

L'acquisition du membre pentadactyle ou l'histoire du passage de la vie aquatique à la vie terrestre.

L'évolution phylogénique comporte une suite d'inventions de dispositifs nouveaux, généralement de plus en plus perfectionnés et conduisant à une élévation progressive du niveau d'organisation. Ainsi la nageoire des CROSSOPTERYGIENS perd le contact primitivement allongé avec le tronc de l'animal, ses rayons en éventail se libèrent et s'organisent en un axe longitudinal, où la pentadactylie est déjà amorcée (223).

La structure du membre des vertébrés est, dès son origine, remarquablement stable : simple patte marcheuse à cinq doigts des TETRAPODES, avec d'emblée un pouce plus court (74), elle ne subit que quelques adaptations très particulières à une fonction spécifique, donnant l'aile aux rayons divergents des OISEAUX dont l'histoire commence au JURASSIQUE SUPERIEUR ou celle de la chauve-souris, la nageoire antérieure hyperphalangique des CETACES, aux doigts parfois démesurés, bien représentés depuis l'OECENE, la patte des RUMINANTS digitigrades qui datent de l'EOCENE INFÉRIEUR et chez qui seuls subsistent les troisième et quatrième doigts, ou le pied des EQUINES très tard, vers la fin du PLIOCENE, monodactyle (conservation du troisième doigt), spécialisé dans la course.

Au contraire, la main préhensile de l'homme est restée très proche de la disposition archétypique. La station debout, la libérant de son rôle locomoteur, la rend disponible en tant qu'outil

de relation avec le monde extérieur. Elle devient organe de préhension et de perception au service d'un cerveau dont le développement évolue de pair. BROCA (154) a même affirmé que "l'intelligence de l'homme procède de sa main". L'utilisation de la main pour l'exploration tactile, la fabrication d'outils, la domestication du feu, et la transformation des matériaux, "aurait" contribué à l'accentuation de la cérébralisation.

<u>PRIMAIRE</u>		<u>SECONDAIRE</u>	<u>TERTIAIRE</u>	<u>Q.</u>
		TRIAS-JURASSIQUE-CRETACE	Paléocène Eocène Oligocène	Miocène Pliocène Pleistocène
Cephalaspidomorphes				
Pteraspidomorphes				
Elasmobranchismorphes				
O stéichthyens		<u>Poissons</u>		
Tétrapodes	Amphibiens			
	Reptiles			
		Oiseaux		
		Mammifères		

Tableau 1 - Cadre géologique de l'histoire des vertébrés (d'après G. de BEAUMONT (148)).

CHAPITRE III

EMBRYOLOGIE DU MEMBRE SUPERIEUR

"Et ne fault doubter que (comme très bien dit Galien) le poulce n'ayt troys os ainsy que les aultres doidz de la main... Dont sensuyt qu'affirmons ledict poignet estre composé de quatre os tot seulement. E le reste de la main en contenir quinze..."

Charles ETIENNE

La dissection des parties du corps humain.

Chap. XX Des os de la main-1546-
Simon de colines éd.

La voie d'accès à l'étude des anomalies congénitales du membre supérieur, des malfaçons aux monstruosités, nous a paru être l'observation et l'analyse du développement embryonnaire normal, l'embryologie de l'extrémité supérieure.

STREETER (116), dès 1942, décrit au cours du développement de l'embryon humain vingt-trois étapes, chacune marquée par une transformation de l'apparence extérieure de l'embryon ou une différenciation interne, couvrant toute la période embryonnaire, de la fécondation, stade I, à la fin de la huitième semaine postovulatoire, stade XXIII, où l'embryon présente toutes les caractéristiques extérieures spécifiques de l'être humain. Cette description, revue plus récemment par O'RAHILLY (75) et GARDNER (27) nous permet de suivre chronologiquement le développement embryonnaire du membre supérieur de l'embryon humain. Cependant l'ensemble de ces données théoriques ont été élaborées au cours d'analyses expérimentales réalisées sur l'embryon de poulet, d'orvet et des larves d'amphibiens essentiellement.

L'étude expérimentale ou descriptive de nombreuses malformations héréditaires ou acquises ont permis de confirmer les informations recueillies sur la genèse du membre normal et d'étendre ces conceptions à l'ensemble des mammifères. Ces résultats ont été obtenus par plusieurs équipes de chercheurs: AMPRINO à l'Université de BARI, SAUNDERS et ZWILLING aux Etats-Unis, M. KIENY et l'équipe du laboratoire de Zoologie de l'Université scientifique et médicale de GRENOBLE sous la direction du Professeur SENDEL.

MORPHOGENESE DU MEMBRE SUPERIEUR

STADE XII

Au stade XII de STREETER, la crête de WOLFF, ligne temporaire située de chaque côté du corps de l'embryon, présente une élévation légère en avant des 8ème à 10ème paires de somites, celles qui participeront à la formation des 5ème à 7ème métamères cervicaux. Ces formations, symétriques, futurs bourgeons des membres supérieurs, sont constituées par un épaissement longitudinal de l'épiblaste de la paroi, recouvrant le mésoblaste somatopleural (19).

Stade XII

- 25 - 28 jours
- 3 à 5 mm
- 21 à 29 paires de somites

CONSTITUANTS PRESOMPTIFS DES MEMBRES ET DECLANCHEMENT DE LA MORPHOGENESE

Le poulet a été l'amniote le plus utilisé expérimentalement pour étudier la morphogénèse des membres.

La possibilité d'une composante somitique avait été envisagée (53). En fait, le mésoblaste somitique exerce une stimulation régionale (42) induction de nature enzymatique semble-t-il (74), sur le mésoblaste présomptif du bourgeon de membre (89), sans que soit mise en cause une migration cellulaire semblable à celle prouvée chez les reptiles (92-93-128-129-91);

STADE XIII

- 4 à 6 mm
- 28 jours
- 30 paires de somites ou plus

- Le bourgeon du membre inférieur apparaît seulement, exemple du gradient cranio-caudal qui se manifeste tout au cours du développement de l'embryon.
- Le bourgeon du membre supérieur augmente de volume, se situe alors en face des somites 8 à 12 (du 4ème métamère cervical au 2ème dorsal).

I Modifications ectodermiques

Le long du bord marginal du bourgeon de membre, au niveau où les cellules mésenchymateuses, intimement tassées, prolifèrent, l'ectoderme donne naissance à une zone épaissie, pseudostratifiée, qui se localise à l'apex du bourgeon, ceci grâce à une activité mitotique intense et à un mouvement de cellules ectodermiques des faces dorsale et ventrale du mésoderme (45). Cet épaississement se transforme en une région saillante, la CAPE ou CRETE APICALE ECTODERMIQUE, C.A.E. (ou Apical Ectodermal Ridge, A.E.R.).

La CAE est donc alimentée par migration proximodistale de cellules ectodermiques, qui se différencient en hautes cellules cylindriques présentant à ce niveau des microfilaments et appuyées sur la membrane basale (60).

La différenciation de l'ectoderme en CAE semble être conditionnée par la présence sous-jacente du mésoderme du bourgeon (41-43-81).

Il est généralement admis qu'il existe une interdépendance morphogénétique continue entre le mésoderme et l'ectoderme : l'ectoderme compétent, recouvrant le mésoderme présomptif du membre, répond à l'induction du mésoderme par la formation de la

CAE (64). Le mésoderme conditionne le mouvement des cellules ectodermiques le long de la limitante basale. Son influence aurait peut être lieu électivement sur cette basale, capable en cas d'amputation expérimentale de régénérer une CAE complète (106).

Les résultats de la majorité des travaux effectués sur l'embryon décrivent le même mécanisme morphogénétique, sauf dans le cas des amphibiens où l'ectoderme apical ne présente pas de pseudostratification, mais seulement un épaississement discret, trois couches cellulaires, sans différenciation en crête typique (45-21-119).

Une fois formée, la CAE présente une activité mitotique faible, avec une synthèse d'ARN faible et pas de synthèse d'ADN (129), mais par contre, une intense activité cytoplasmique de nombreuses enzymes à action déphosphorylante et de déshydrogénases (63).

II Rôle de la CAE

La CAE est indispensable au développement du membre. Formation distale, elle a un rôle stimulant de la croissance du mésoblaste du bourgeon, et par là, de la poursuite de la différenciation proximo-distale du mésoblaste. Elle détermine l'évolution séquentielle du membre, sous forme de nouveaux contingents de cellules mésoblastiques, successivement repérables à l'apex du bourgeon.

Expérimentalement, sa dégénérescence entraîne l'arrêt de croissance et la régression de l'ébauche du membre (126-3). Plus l'ablation de la crête est tardive, moins le développement des segments proximaux sera inhibé.

L'ectoderme apical exerce donc une influence contrôlée sur les activités de croissance et de modelage du mésoderme du bourgeon (2).

NEURET (72) a mis en évidence, au niveau des bourgeons de membre de la souris, une augmentation de l'activité d'une enzyme,

la DNA dépendant RNA polymérase nucléaire, qui, pour lui, serait en relation avec ces processus d'induction.

Cependant une déficience au niveau du mésoblaste pourrait être responsable de l'arrêt du développement de l'ébauche, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir une déficience dans l'action en retour de la crête apicale (127).

Expérimentalement, quels que soient les territoires présomptifs qu'elle recouvre au moment du prélèvement (101), la CAE conserve le même pouvoir inducteur. Ce pouvoir inducteur serait un facteur diffusible, non spécifique du membre à édifier (63-9) responsable des variations chronologiques et topographiques de l'influence ectodermique, base de l'établissement du modelage et de la régionalisation segmentaire du membre.

Pour CAUNA (11), la CAE aurait l'apparence histologique des placodes des organes des sens et des arcs pharyngiens. La "Placode" du membre représenterait la future peau glabre des faces palmaires des mains et des doigts et l'aspect dorsal des phalanges distales, et serait l'origine de l'organe du sens tactile.

La CAE disparaît au stade XVII, alors que l'essentiel du modelage du membre est apparu. Au stade XIX, l'apex du membre est recouvert par l'épiderme à deux couches cellulaires, caractéristique de l'embryon humain (39).

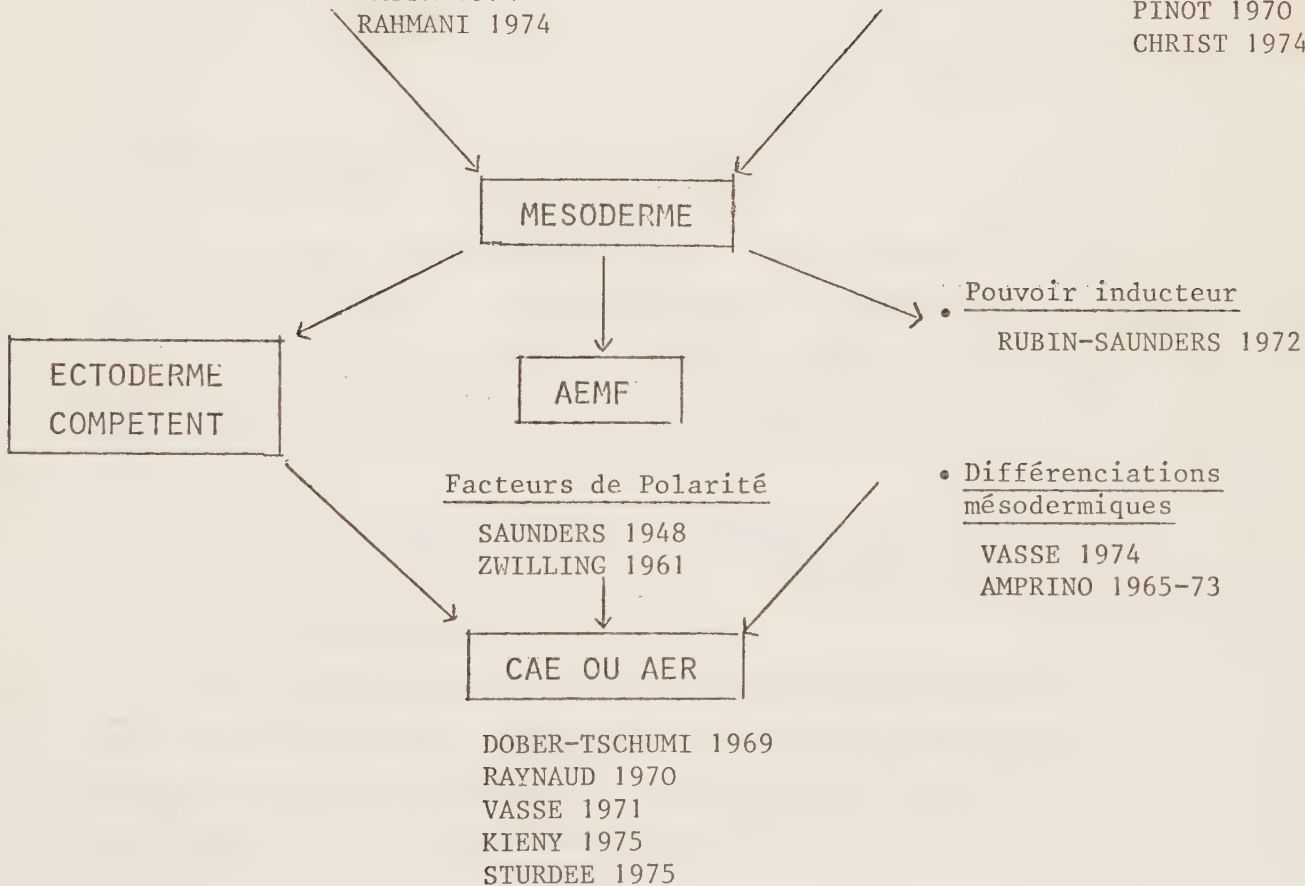
INTER ACTIONS MESODERME-ECTODERME ET
PHENOMENES D'INDUCTION (tableau 2)

• Composante somitique

- LEWIS 1902
- Chez le reptile RAYNAUD 1972-74
VASSE 1974
RAHMANI 1974

• Induction somitique
(enzyme)

- MOORE 1963
- Chez le poulet
PINOT 1970
CHRIST 1974



STADE XIV

- 5 à 7 mm

- 29 à 32 jours

- Le bourgeon de membre s'allonge et s'incurve légèrement ventralement

- Juste sous la CAE, apparait un réseau vasculaire marginal de type sinusoïdal : le sinus marginal (116-78) qui alimente le mésenchyme, puis se transforme profondément lors de l'allongement du membre (108).

- Les quatre terminaisons nerveuses cervicales inférieures et première thoracique et les premières ébauches du plexus cervical et brachial ont alors pénétré la racine du membre supérieur.

I Rôle de l'A.E.M.F

Le bord apical s'épaissit (37). La persistance de la CAE pendant toute la période d'embryogénèse est elle-même sous la dépendance d'un facteur de maintien d'origine mésoblastique l'AEMF (Apical Ectoderm Maintenance Factor), dont l'existence avait été supputée par SAUNDERS (103), puis ZWILLING (133).

MILAIRE (64) le définit comme une substance chimique diffusible, grosse molécule protéique ou polysaccharidique, spécifique du type de membre à édifier.

Le développement du membre est donc le fait d'actions simultanées d'inductions réciproques d'une ébauche sur le territoire embryonnaire voisin (36-83), exemple, semble-t-il, d'un schéma général de l'embryogénèse, retrouvé au cours de la morphogénèse de l'embryon dans son ensemble.

Le mésoderme présente, juste sous la CAE, une zone d'activité mitotique élevée, concentrée sur une couche très périphérique, disposée en deux ailerons, dorsal et ventral, reliés entre eux par le sinus marginal (45).

Une progression asymétrique s'en suit, à l'apex du bourgeon, plus importante dans la région post axiale ou caudale, là où la CAE est la plus épaisse (64) et où les interactions ectomésoblastiques prédominent en intensité (56) (cf. schémas 3, d'après MILAIRE

II Les axes de polarité

La détermination topographique des différents territoires segmentaires du membre met en jeu elle-aussi, des phénomènes d'induction au niveau de la zone de progression du bourgeon (17), celle-ci engendrant successivement par division cellulaire une nouvelle région labile dans la course de la croissance.

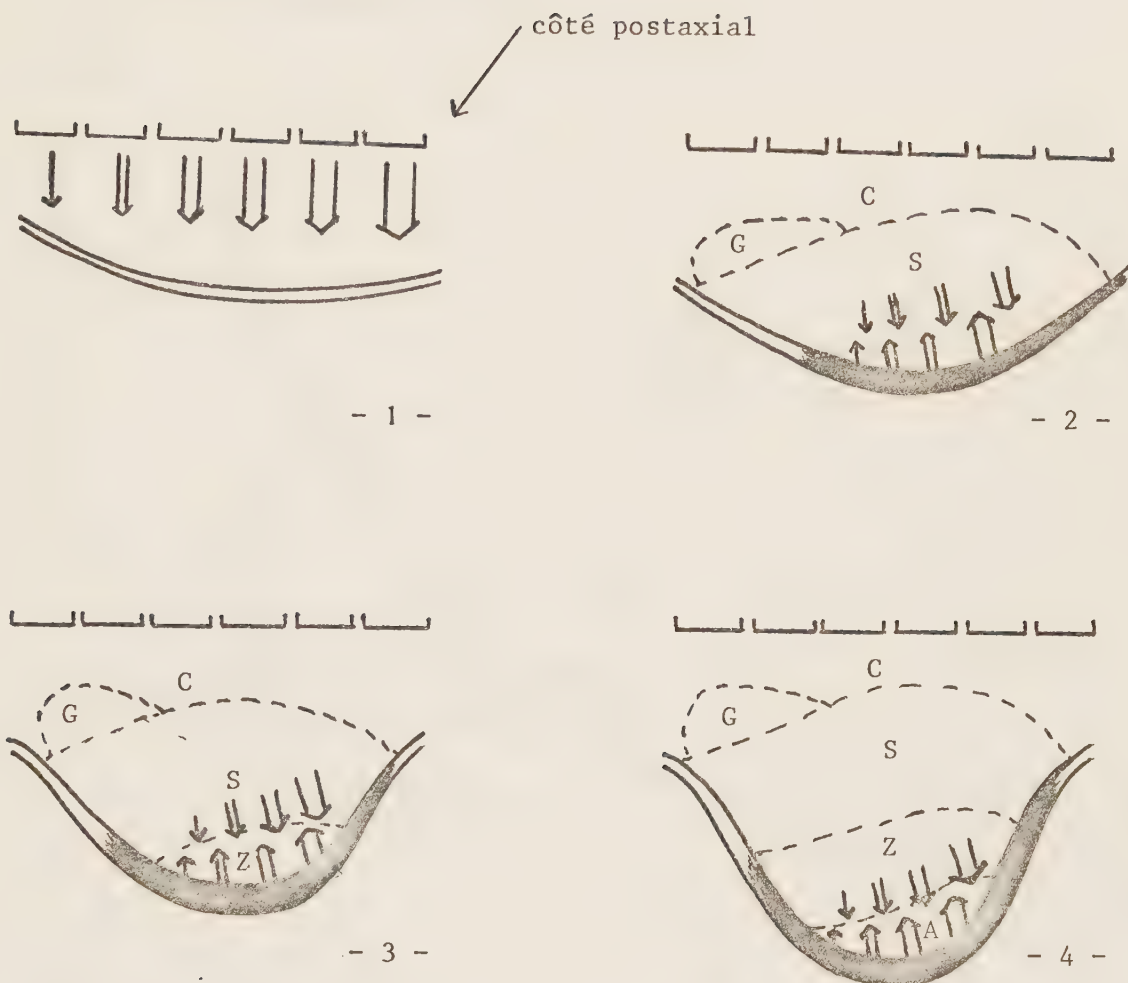
L'information est donnée par un facteur ou gradient de position, au niveau de la zone de polarité, de plus en plus distale ; elle détermine l'axe de croissance et de différenciation du bourgeon et l'apparition des différents segments du membre.

Les cellules proximales perdent à chaque stade de différenciation une partie de leur potentiel morphogénétique. D'où la possibilité en fonction du stade de différenciation, de régénération de tout ou seulement d'une partie d'une ébauche, en cas d'amputation embryonnaire expérimentale ou accidentelle (18).

La zone de polarité, selon FALLON (25) ne serait efficace que durant l'induction du membre. Au delà, elle n'existerait que sous forme latente ou résiduelle, expliquant la disparition totale des possibilités de régénération spontanée après ce stade.

Cette information de position est envoyée dans les différentes directions de l'espace, l'ectoderme et le mésoderme participant tous deux à la polarisation du membre (schéma 4).

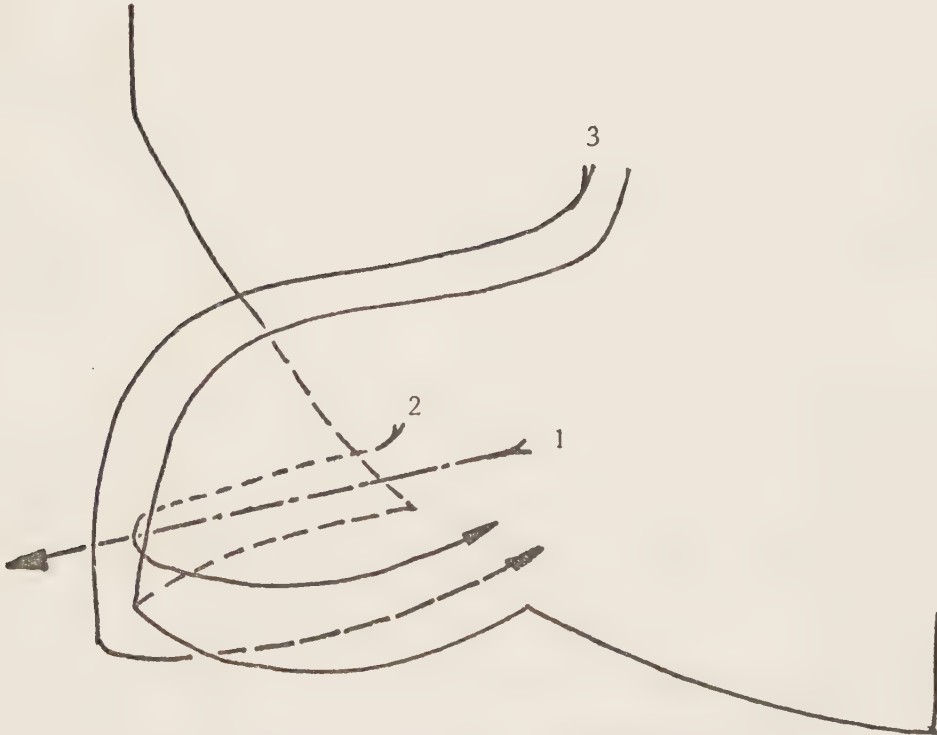
- La différenciation proximodistale du mésoderme entraîne successivement l'apparition de la région des ceintures, du stylopode (segment proximal du membre , à l'origine du bras du fœtus) du



- C - Ceinture
- G - Région glénoïdienne
- S - Stylopode
- Z - Zeugopode
- A - Autopode

Schéma 3 - Progression asymétrique du bourgeon de membre.

Schéma 4 - Les 3 axes de polarité de bourgeon de membre



BOURGEON DU MEMBRE SUPERIEUR : VUE DANS L'ESPACE,
D'UNE COUPE TRANSVERSALE.

- 1 Axe proximodistal (ceinture → stylo-pode → zeugopode → autopode)
- 2 Axe caudocéphalique ou postéro-antérieur (mise en place de l'humérus, du radius par rapport au cubitus, des rayons des doigts).
- 3 Axe dorso ventral (différenciation tégumentaire)

zeugopode (segment intermédiaire, futur avant-bras) et de l'autopode (segment distal, donnant naissance au poignet et à la main)(schéma 5).

- L'ectoderme est polarisé très tôt, nous l'avons vu, dans le sens caudocéphalique ou postéro-antérieur, imposant sa polarité au bourgeon lui-même au cours de la progression asymétrique proximodistale et déterminant l'apparition dans le temps des rayons du métapode et sans doute la disposition du radius par rapport au cubitus (124) et les orientations pré et postaxiales du membre (14).

- Un troisième axe de polarité, à gradient dorsoventral détermine la face dorsale et ventrale du membre, dorsale et palmaire de la main, en particulier les différenciations tégumentaires de l'autopode (87).

On ignore si ces gradients sont identiques tout au cours de la croissance du bourgeon, s'il s'agit de facteurs cellulaires ou chimiques extra-cellulaires, reliant les cellules entre elles, à l'intérieur ou même au delà de la zone de progression (acide hyaluronique comme certaines expériences semblent le suggérer (122)).

Selon TICKLE (124), le signal de position serait une substance diffusible émise par la zone polarisée, la quantité ou la qualité émise dépendant de l'éloignement de son lieu d'action par rapport à cette zone polarisée.

Il semble (113) que ce facteur de polarité puisse se déplacer dans les différentes directions ; il ne semble donc pas nécessaire de postuler l'existence d'une polarité au niveau de la cellule elle-même.

Chez l'embryon humain, pour YASUDA (132) l'apparition d'une polydactylie préaxiale de la main serait due à l'exagération de l'interaction entre mésoderme et ectoderme à ce niveau.

CAIRNS (9), quant à lui, attribue une morphologie et un comportement différents aux cellules mésodermiques, selon leur position proximale ou distale, supposant donc une action variable des gradients de position.

BOURGEON EMBRYONNAIRE → MEMBRE SUPERIEUR

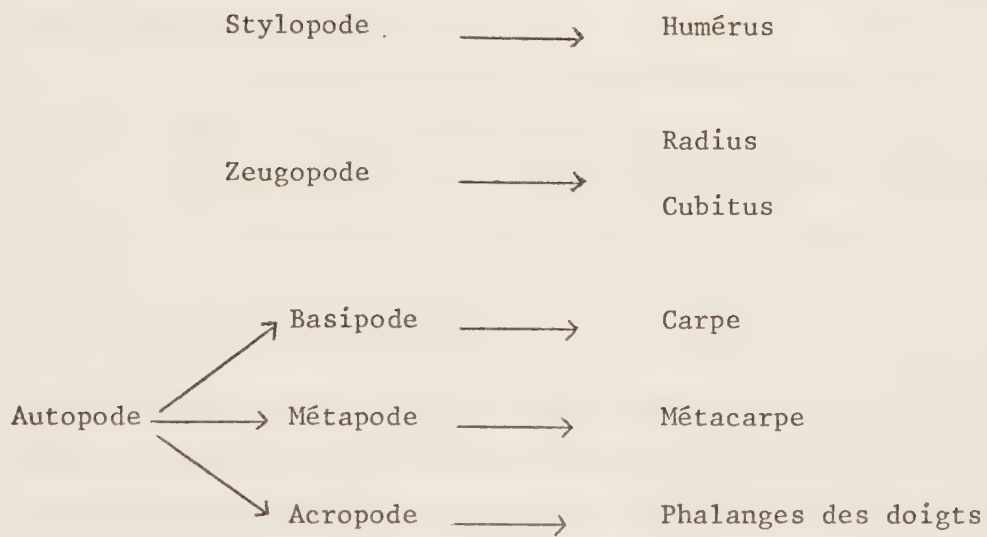


Schéma 5 - Segmentation de l'extrémité supérieure

STADE XV

- 7 à 9 mm

- 33 jours

- La palette de la main est reconnaissable (117). Le membre a alors deux segments, l'un proximal allongé, l'autre distal étalé.

- Le bord de la palette de la main est en principe parallèle au plan médian du corps de l'embryon, du stade XV ou XVI aux stades XVII ou XVIII.

- Des condensations mésenchymateuses apparaissent, maquettes du futur squelette.

- Les nerfs spinaux s'étendent dans la racine du membre supérieur (53).

I Problème de l'Innervation

Les plexus nerveux du membre paraissent se former bien après l'apparition des bourgeons de membre. En outre, les condensations mésenchymateuses du squelette et la formation de la palette de la main et du pied semblent précéder la pénétration des nerfs périphériques. Au fur et à mesure que les membres s'allongent, les nerfs périphériques croissent à partir du plexus brachial dans les bourgeons du membre ; les territoires des nerfs rachidiens se distribuent en bandes segmentaires à la fois sur les faces dorsales et ventrales des bourgeons de membre, donnant naissance aux dermatomes (70-26) (I, schéma 6).

ROTH (99) affirme pourtant que le développement de l'os en longueur est défini par l'espace disponible le long des nerfs ; une micromélie serait, dans ce cas, une insuffisance primitive de croissance du tronc nerveux, tissu plus sensible aux actions toxiques que tous les autres. Le "squelette nerveux" conditionnerait, pour lui, la croissance de tous les autres systèmes de tissu.

RAYNAUD (93) appuyant la théorie de ROTH affirme que la non évolution des membres rudimentaires des reptiles est en relation directe avec la réduction du nombre des nerfs rachidiens pénétrant le bourgeon, lui-même en rapport avec la réduction du nombre de somites participants (II, schéma 6).

SMITH et WOLPERT (115), expliquent les effets d'une dénervation comme un résultat non spécifique et simple d'un désordre général dans la division cellulaire et les synthèses macro moléculaires à tous les stades, accompagné de perturbations vasculaires (III, schéma 6).

Ce problème important demanderait une analyse basée sur une étude neurohistologique et ultrastructurale méthodique (46).

II Début de la chondrogénèse

Au niveau de la zone proximale du membre apparaît une condensation mésenchymateuse, aux contours flous ; les cellules mésenchymateuses se différencient, perdent leur mobilité, leurs prolongements, se chargent en glycogène et commencent à synthétiser des fibres de collagène, se transformant en cellules précartilagineuses (38), stade I de la maturation osseuse d'après STREETER .

Il existerait peut être une relation fonctionnelle entre le revêtement ectodermique et le squelette en développement, entraînant l'apparition des structures primitives précartilagineuses (6).

Chez la souris, le mésoblaste de jeunes bourgeons de membre, en l'absence de l'épiblaste qui le recouvre normalement est incapable de se différencier en structure précartilagineuse, et subit au contraire une nécrose importante après quelques heures d'accroissement. Mais l'expérience renouvelée sur un embryon plus âgé prouve que le mésoblaste a alors acquis la faculté de s'accroître et de se chondrifier in vitro en l'absence du revêtement épiblastique, grâce à une induction préalable, par l'intermédiaire d'un facteur qui se

Schéma 6 - Hypothèses du rôle de l'innervation

I

CROISSANCE DU MEMBRE $\longrightarrow$ PENETRATION DES NERFS

MOORE 1968

O'RAHILLY 1975

KIENY-FOUVET 1973-74

II

PLEXUS NERVEUX



MORPHOLOGIE ET
CROISSANCE DU MEMBRE

ROTH 1975

RAYNAUD 1976
(chez les reptiles)

III

NERFS



INTEGRITE DU SYSTEME VASCULAIRE



POURSUIE DE LA DIVISION CELLULAIRE
ET DE LA MORPHOGENESE

SMITH-WOLPERT 1975

révèle diffusible à travers une membrane millipore (65). Cette expérience n'a pu être encore réalisée chez le poulet.

Il est à noter que LASH (52) affirme que les effets de la thalidomide sont essentiellement une action inhibitrice de la chondrogénèse à ce niveau.

III Développement de la musculature

MILAIRE (61) en 1965 affirmait que les composants musculo squelettiques des membres se développaient directement sur place à partir du mésenchyme indifférencié. Il décrivait à ce niveau une prédifférenciation cytochimique, le blastème squelettique, chez la souris, apparaissant dans la profondeur, le périchondre, les muscles et les tendons naissant par migration centripède à partir du mésenchyme superficiel.

SEARLS (106) n'a pas décelé de mouvement cellulaire au niveau des cellules mésenchymateuses du bourgeon de membre de poulet à l'origine des cellules cartilagineuses ou musculaires.

Il existerait, pour CAPLAN-KOUTROVPAS (10), un gradient métabolique à action déterminante sur la différenciation d'une cellule mésenchymateuse donnée en myogène ou en chondrogène. Ce processus serait réglé par des facteurs de vascularisation.

Mais CHRIST et JACOB, en 1974, (12) affirment que chez le poulet, le mésoderme des bourgeons donne naissance au squelette et au tissu conjonctif, alors que les muscles proviendraient de cellules du mésoderme des somites qui auraient migré dans le mésoderme du bourgeon avant le stade XV.

Et SENDEL (111) en 1976, prouve qu'expérimentalement le mésoderme somitique peut participer à l'édification du membre en contribuant en totalité ou en partie, à la partie charnue de la musculature ; par contre, les formations conjonctives du système musculaire (tendons, aponévroses) sont toujours d'origine purement

somato-pleurale. Le muscle anatomique est donc de constitution chimère. Mais il est pour l'instant impossible de savoir si, dans le développement normal, le somite contribue aussi à la musculature du membre. Car la participation somitique n'est pas indispensable à la morphogénèse normale du membre, le mésoderme somatopleural étant capable à lui seul d'accomplir cette morphogénèse (121).

STADE XVI

- 8 à 11 mm

- 35 à 37 jours

- La palette de la main comprend une partie centrale carpienne et une collerette digitale en croissant (53).

- Humérus, radius, cubitus sont au stade mésenchymateux.

- L'omoplate s'individualise en masse mésenchymateuse, en face des quatrième et cinquième vertèbres cervicales (64). La courbure nuquale est nettement distincte.

- Le plexus brachial est formé par les racines nerveuses C4 à C8 et D1. Les nerfs radial, médian et cubital sont identifiables, le médian et le radial atteignent à peu près la région du coude qui est apparue.

I La chondrification

La chondrification procède selon une séquence strictement ordonnée (PAUTOU, cité par KIENY (45)).

A ce stade, au niveau de l'humérus, les cellules précartilagineuses utilisent le glycogène et chaque chondroblaste s'entoure d'une zone de mucopolysaccharides, constituant la matrice extracellulaire de l'ébauche cartilagineuse (stade 2 de STREETER).

Os et cartilage proviennent de cellules-souche mésenchymateuses communes. Pour HALL (31), un phénomène d'hypoxie locale stimulerait la synthèse de la chondroïtine et favoriserait la chondrogénèse aux dépens de l'ostéogénèse.

II Formation des articulations

Le début de la chondrification de l'humérus se situe aux extrémités de l'ébauche précartilagineuse. Un manchon de cellules

aplaties les tapisse intimement en couches concentriques en les séparant de la zone de l'omoplate et de l'avant-bras par une interzone de mésenchyme lache où une dégénérescence cellulaire marque l'emplacement de la fente articulaire, future cavité articulaire (66-68).

La disparition du mésenchyme est l'effet d'une phagocytose simple (60).

III La croissance en longueur de l'os

La croissance se fait par multiplication du nombre initial des cellules avec augmentation de la sécrétion de matrice (122).

Un blocage mitotique, avec déficience cellulaire grave, engendrerait des malformations, et les erreurs initiales dans la spécificité et l'importance du matériel seraient amplifiées par ce phénomène.

HALL (32) montre que le thallium, perturbant des mucopolysaccharides acides, entraîne un nanisme de type achondroplasique.

D'après SUMMERBELL (120), toute variation de longueur de l'humérus ou du cubitus supérieure à 4% par rapport à son homologue indique un accident dans la régulation en longueur du membre. La limite serait de 5% pour le troisième doigt.

SEEGMILLER (107) obtient expérimentalement (utilisation de 6 aminonicotinamide) une micromélie par lésions cellulaires du reticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi et perturbations graves des processus de synthèse. HINCHLIFFE (35) décrit une micromélie chez le poulet, la nutrition du cartilage étant perturbée par les effets hypoglycémiantes de l'insuline administrée, qui supprimerait la chondrogénèse.

ROTH (100), reprenant sa théorie, obtient en utilisant le thallium, une micromélie qu'il attribue à une insuffisance primitive de croissance du tronc nerveux.

STADE XVII

- 11 à 14 mm

- 38 à 41 jours

- Des chondroblastes sont visibles dans le mésenchyme de l'humérus (38).

- Au niveau du radius, la chondrification débute (78).

- Au stade XVII ou XVIII, cubitus et métacarpe atteignent ce degré de maturation.

- Les nerfs radial, médian et cubital s'étendent jusqu'à la palette de la main (7).

I L'acrogénèse

Dans la zone du métapode, le mésoblaste indifférencié s'accumule d'abord dans la région postaxiale, puis de proche en proche, en colonnes denses à disposition radiaire, maquettes des futurs articles métacarpiens, de la cinquième pièce à la première, nouvelle constatation de l'action du gradient caudo-céphalique (64).

Au quarantième jour, la palette de la future main présente un bord à peine crénelé, avec un aspect à trois rayons (73). Ce stade est transitoire et montre que la main, quant à elle, se forme d'abord par son axe médian, l'apparition des rayons 1 et 5 étant légèrement plus tardive : les différentes pièces de l'acropode se mettent en place dans le sens proximo-distal, par vagues médiolatérales successives (48), avec apparition du rayon médian qui comprendra : semi-lunaire, grand os, trapézoïde, deuxième et troisième métacarpiens, phalanges des deuxième et troisième doigts, puis du rayon radial externe : scaphoïde, trapèze, premier métacarpien, pouce ; et cubital interne : pyramidal, pisiforme, os crochu, quatrième et cinquième métacarpiens, phalanges des quatrième et cinquième doigts.

Les différentes pièces des segments de membre étant alors en place, le rôle d'induction de la CRETE APICALE ECTODERMIQUE est terminé et celle-ci disparaît progressivement de l'extrémité du premier doigt à celle du cinquième, remplacée par un épiderme banal qui recouvrera l'extrémité du membre (39).

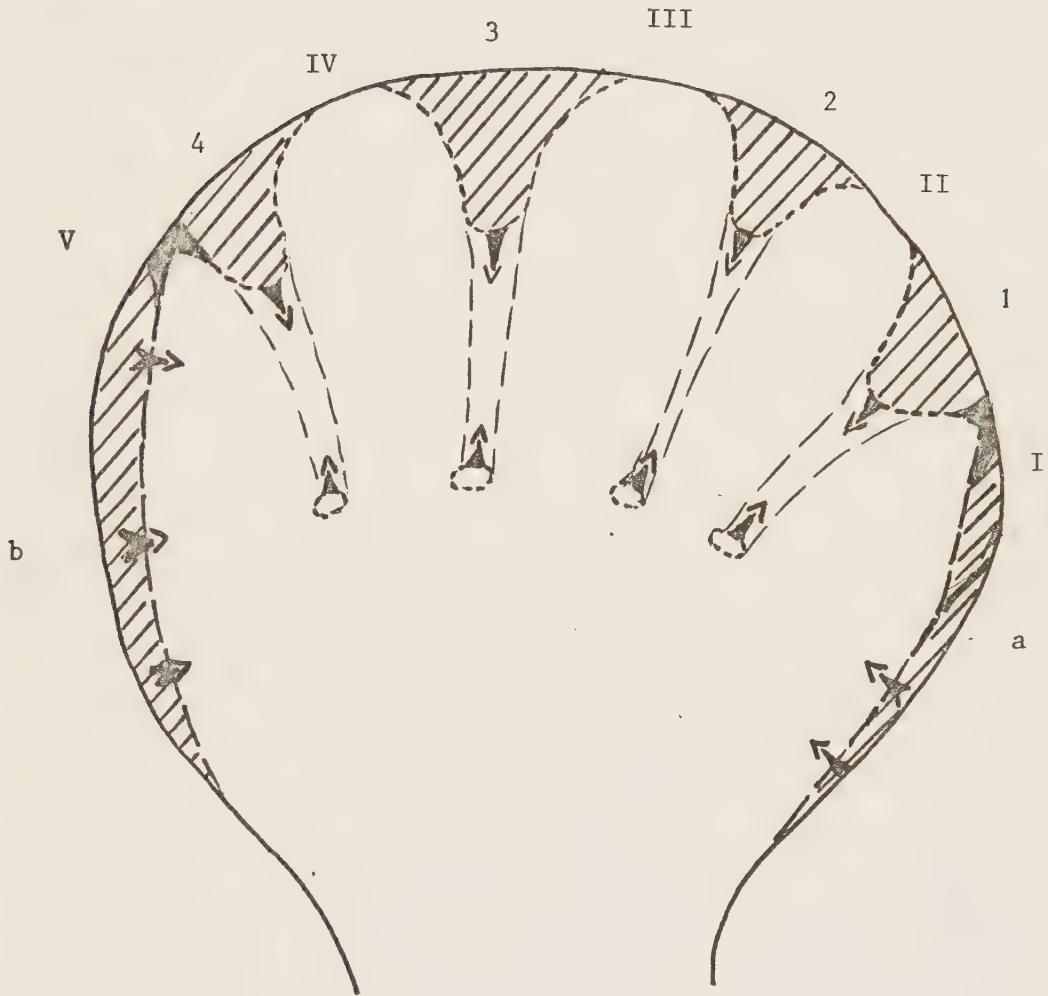
II Nécrose digitale

La libération des doigts, chez les mammifères, résulte d'une arrêt précoce de la croissance en longueur de la membrane interdigitale, qui semble causé par une nécrose cellulaire distale, en étroite relation avec l'accroissement proximodistal de l'axe mésoblastique des rayons digitaux, et la différenciation cartilagineuse des phalanges (34-85). Elle s'installe presque simultanément dans la portion distale des quatre espaces interdigitaux. Les membranes interdigitales ont disparu quand se mettent en place les pièces cartilagineuses des phalanges distales (105)(schéma 7). Chacune des quatre membranes interdigitales (1 à 4 du schéma) sera le siège de deux zones de nécrose, d'une proximale occupant le fond de l'espace interphalangique, l'autre distale, le long de son bord apical (44).

De plus, bordés par deux zones nécrotiques supplémentaires, pré et postaxiales (a et b du schéma) de l'épiblaste, deux territoires marginaux du mésoblaste sous épiblastique manifestent un net ralentissement de croissance et deviennent le siège d'une dégénérescence massive, à l'apex des deux blastèmes des premier et cinquième doigts, nécrose qui entraîne une réduction d'autant de la taille de ces doigts (64)(schéma 7).

La nécrose cellulaire, véritable "mort programmée de cellules excédentaires", dépend de la localisation des cellules dans le champ morphogénétique et de leur constitution génétique spécifique comme l'ont démontré SENDEL et KIENY (111) au niveau du pied de l'embryon de poulet.

ACROGENESE



- a Zone de nécrose pré axiale
- b Zone de nécrose postaxiale

- 1 , 2 , 3 , 4 Zones de nécrose interdigitales
- I , II , III , IV , V Rayons digitaux

Schéma 7.

L'élargissement des zones de nécrose est due à l'augmentation du nombre de phagocytes qui se différencient sur place, à partir des cellules mésenchymateuses banales (culture in vitro).

La disposition de cette nécrose et son extension semblent coïncider au niveau du pied de l'embryon de poulet, avec le trajet des vaisseaux sanguins intermétatarsiens et collatéraux des orteils (44).

Pour certains (130), la mort de la cellule serait due à un blocage de son cycle, type effet alkylant.

STADE XVIII

- 13 à 17 mm

- 44 jours

- Les cinq rayons des doigts sont formés et les encoches interdigitales visibles sur le bord de la palette de la main.

- Chacun des doigts possède une phalange chondrifiée ou en voie de chondrification (85). Des interzones sombres, de nécrose cellulaire apparaissent au niveau des futures articulations métacarpophalangiennes.

- Le carpe est lui aussi en voie de chondrification sauf le pisiforme où celle-ci ne débute que vers les stades XIX à XXI.

- Le coude est visible . L'humérus est au stade de cartilage hypertrophique (stade 5 de la maturation osseuse de STREETER).

- Plusieurs muscles sont maintenant identifiables (trapèze, biceps, triceps...). Quelques ligaments de la main sont déjà visibles (30).

I Rotation interne du membre - Acquisition de la position de pronation

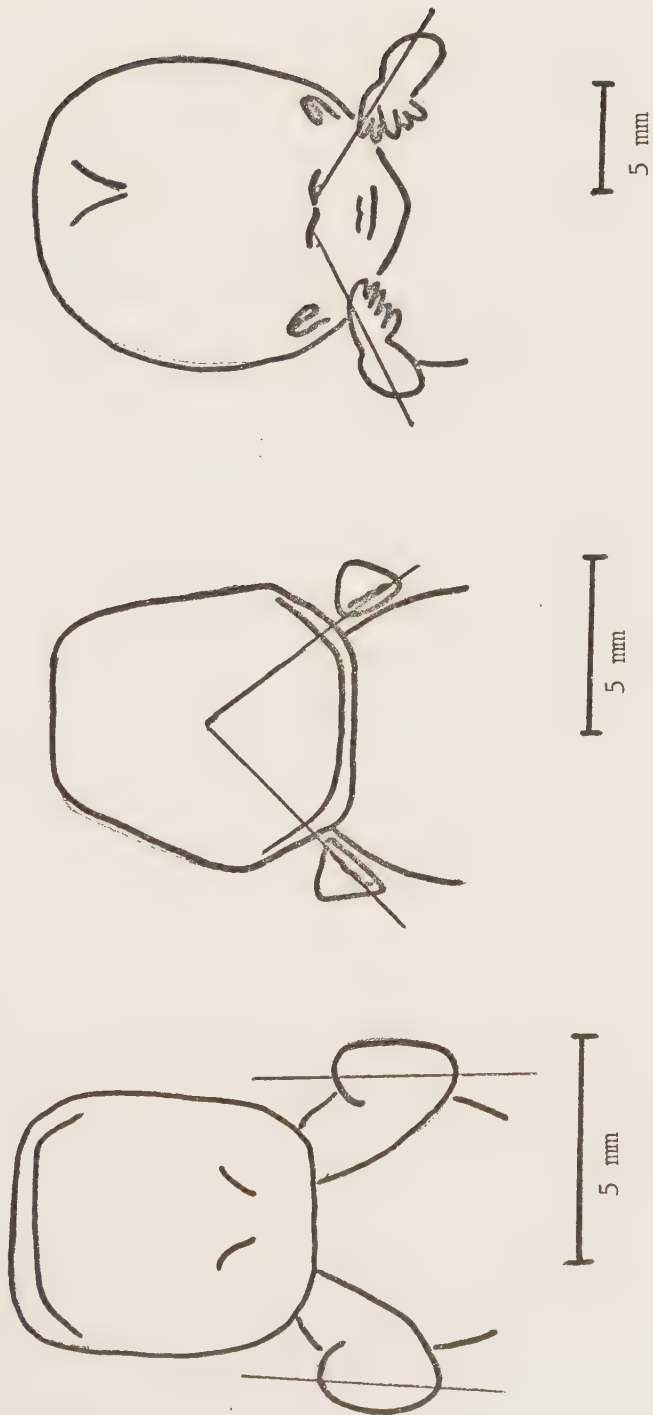
Des stades XVIII ou XIX à XXIII, la main, qui avait jusque là un axe longitudinal dans le prolongement de celui du bourgeon de membre de l'embryon (le bord préaxial orienté cranialement, le bord postaxial en orientation caudale), subit une rotation interne et le bord préaxial vient en position médiane, permettant l'acquisition de la position de pronation de la main, ceci grâce à une rotation des articulations de l'épaule et du coude (cf. schéma 8, d'après O'RAHILLY et GARDNER).

II Début de l'ossification

La clavicule est la première pièce à subir une ossification, aux stades XVIII à XX (76), à peu près en même temps que les maxillaires. L'ossification se poursuivra ensuite au niveau de l'humérus, (stade XXI) , radius (fémur et tibia au niveau du membre inférieur), enfin sur les pièces distales.

Schéma 8 - Rotation interne du membre supérieur,

Acquisition de la position de pronation (d'après O'RAHILLY-GARDNER (1975))



1

2

3

III Mouvements articulaires

Dès ce stade, RIPLEY (96) observe sur l'embryon de poulet la présence de mouvements embryonnaires spontanés, de nature neurogène.

Le mouvement, au niveau de chaque articulation, est indispensable au maintien anatomique de celle-ci, l'immobilisation par curarisation expérimentale (33) entraînant la disparition de la cavité en formation, par destruction des maquettes cartilagineuses, nécrose des chondrocytes, accumulation de collagène, calcium et lipides, non apparition des cartilages articulaires et dégénérescence graisseuse des muscles (8) Une synostose secondaire se constitue alors.

STADE XIX A XXII

- 48 à 56 jours
- 16-18 mm à 27 mm

- Les phénomènes de chondrification se poursuivent avec la même progression proximodistale, les phalanges médianes de la main débutant leur chondrification au stade XIX ou XX, les distales au stade XX ou XXI.

- Parallèlement, l'ossification enchondrale de l'humérus débute au stade XXI (22.24 mm, 52 jours).

- Les articulations inter phalangiennes sont nettement individualisées sous forme d'interzones sombres bordées d'une liseré de condensation cartilagineuse.

- "Chaque muscle que le bras adulte possède peut être reconnu et chacun d'eux contient maintenant des fibres musculaires". (LEWIS, 1902 (53)).

STADE XXIII

- 57 jours
- 31 mm

Le stade XXIII marque la fin de la période embryonnaire. La pénétration des vaisseaux sanguins nutritifs de l'os au niveau de l'humérus est le critère reconnu du passage de la période embryonnaire à la période foétale.

Pendant la période foétale

La cavité médullaire se mettra en place, l'ossification enchondrale s'organisera, modelant les os et l'ossification périostée, qui a débuté au niveau de l'omoplate au stade XXIII se poursuivra, suivant le même gradient évolutif proximodistal.

STADE XII	25 à 28 j.	- Apparition du bourgeon du membre supérieur - induction somitique
STADE XIII	28 jours	- Apparition de la crête apicale ectodermique, CAE, induite par le mésoderme sous-jacent, déterminant l'évolution séquentielle du membre.
STADE XIV	29-32 j.	- La CAE est elle même dépendante du facteur de maintien d'origine mésodermique, l'A.E.M.F.. - Croissance du mésoderme, asymétrie sous la dépendance de 3 axes de polarité, à gradient : - proximodistal - caudocéphalique ou postéroantérieur - dorsoversal.
STADE XV	33 jours	- La palette de la main est visible. Membre à deux segments proximal allongé, distal étalé. - Les plexus nerveux se forment et les nerfs périphériques pénètrent les racines du membre. - Début de chondrogénèse de la zone proximale du membre.
STADE XVI	35-37 j.	- Formation des articulations de l'épaule puis du coude. Membre à 3 segments distincts. Stylopode-Zeugopode-Autopode. - Chondrification de l'humérus. - Croissance en longueur et en épaisseur du membre par multiplication cellulaire.

STADE XVII	41 jours	- Apparition des condensations méso-blastiques, maquettes des pièces métacarpiennes, de la 5° à la 1°. - Apparition, sur le bord distal de la palette de la future main, des encoches interdigitales, la main se formant d'abord par son axe médian. - Libération des doigts, grâce à la disparition des membranes interdigitales , siège de nécrose cellulaire programmée et à la croissance concomitante des segments digitaux. - Disparition de la CAE.
STADE XVIII	44 jours	- Début de la rotation interne du membre, permettant l'acquisition de la fonction de pronation. - Début de l'ossification, au niveau de la clavicule, puis de l'humérus, radius et pièces distales. - Présence de mouvements articulaires authentifiés, de nature neurogène.
STADE XIX A XXIII	48 à 57 j.	- Mise en place des articulations distales métacarpophalangiennes et interphalangiennes. - Poursuite de la chondrification des pièces distales, et de l'ossification des pièces proximales.
STADE XXIII	57° jours	- Début de l'ossification périostée au niveau de l'omoplate. - Fin de la période embryonnaire marquée par la pénétration des vaisseaux sanguins nutritifs de l'os au niveau de l'humérus.

CHAPITRE IV

CLASSIFICATION DES MALFORMATIONS DE LA MAIN

La classification des malformations de la main qui nous a semblé la plus logique, est fondée sur les phénomènes embryonnaires observés et décrits au cours du chapitre précédent.

Ces phénomènes, perturbés à un niveau déterminé, entraînent une morphogénèse anormale du membre, qu'il s'agisse d'un blocage du développement normal avec apparition d'une malformation par défaut, qu'il s'agisse d'un dérèglement quantitatif entraînant une malformation par excès de développement ou encore d'une dérèglement qualitatif des processus avec anomalies de développement, plus ou moins localisées, plus ou moins importantes.

Cependant, dans de nombreux cas, une perturbation en entraînant une autre, ces malformations apparaissent simultanément et tout essai de classification, en tératologie, se révèle artificiel et entraîne nécessairement l'énumération répétée de certains syndromes complexes aux expressions cliniques diverses. De même certaines observations trop récentes ou trop succinctes se révèlent difficiles à inclure dans le cadre de cette classification.

Nous adopterons la distinction utilisée par MAC KUSICK (244) en malformations isolées ou éléments d'un syndrome malformatif.

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

MALFORMATIONS PRIMITIVES

I PAR DEFAUT DE DEVELOPPEMENT

LES APLASIES ET HYPOPLASIES

- LES ECTOMELIES
- LES BRIEVETES
- LES ATROPHIES

I - LES ECTROMELIES

terme général qui signifie l'absence (du grec EKTROMA : j'avorte) totale ou partielle d'un membre.

- 1 - Les ectromélies verticales.
- 2 - Les ectromélies sélectives.
- 3 - Les ectromélies verticales, éléments d'un syndrome.
- 4 - Les ectromélies radiales, éléments d'un syndrome.
- 5 - Les ectromélies cubitales, éléments d'un syndrome.
- 6 - Les ectromélies médianes, éléments d'un syndrome.

1) ECTROMELIES VERTICALES (OU ECTROMELIES TRANSVERSALES) (244-260).

- ectromélie globale, totale = AMELIE
- ectromélie partielle = MEROMELIE (288).

1-1. L'absence isolée du segment proximal n'a jamais été observée au niveau du membre supérieur.

1-2. Absence du segment intermédiaire :

- . Absence de l'avant-bras et de la main = PEROMELIE (289).
- . Absence de l'avant-bras ; la main, souvent malformée est implantée sur le moignon brachial = HEMIMELIE (239).

1-3. Absence du segment proximal et du segment intermédiaire = PHOCOMELIE,

la main (carpe, métacarpe et . doigts) plus ou moins hypoplasique étant articulée sur la ceinture scapulaire; malformation rare, sauf si elle est induite, en général autosomique dominante, exceptionnellement autosomique récessive (311).

1-4. Absence du segment distal :

. Absence de la main, les éléments carpiens étant eux-même absents ou malformés et difficilement reconnaissables : ACHEIRIE, cette ectromélie est le plus souvent accompagnée d'une absence du segment distal du membre inférieur = ACHEIROPODIE et se présente comme une malformation sporadique.

Mais TOLEDO et FREIRE-MAIA ont décrit cette malformation dans plusieurs familles brésiliennes, où elle se manifeste comme une anomalie génique récessive autosomique à pénétrance complète et faible variation d'expression. (293-191).

. Absence de doigt : ADACTYLIE, absence de tous les doigts.
ECTRODACTYLIE, absence de 1 ou plusieurs doigts.

. Absence de phalange = APHALANGIE, touchant une ou plusieurs phalanges.

2) ECTROMELIES SELECTIVES (ECTROMELIES LONGITUDINALES)

2. Ectromélie de type radial, par aplasie ou hypoplasie du rayon radial du membre supérieur et du rayon externe de la main : radius, scaphoïde, trapèze, premier métacarpien et pouce (colonne de Destot). L'anomalie peut se limiter à une absence de pouce.

Elle se traduit donc par une oligodactylie et souvent une attitude en main-bote radiale.

2-2. Ectromélie de type cubital par aplasie ou hypoplasie du rayon cubital du membre supérieur et du rayon interne de la main : cubitus, pyramidal, pisiforme, os crochu, IV° et V° métacarpiens, quatrième et cinquième doigts.

Plus rarement, on observe une simple anomalie au niveau des doigts. Par contre, une synostose huméro radiale est fréquemment associée et la main-bote cubitale peut n'apparaître qu'en cours de croissance (239).

L'absence de la programmation de l'un des rayons, radial plus rarement cubital, peut entraîner, au cours de la morphogénèse, la mise en jeu d'un phénomène de compensation spatiale, avec duplication du rayon présent et apparition d'une main polydactyle, main en miroir.

2-3 Ectromélie de type médian, par aplasie ou hypoplasie du rayon médian de la main : grand os, semi-lunaire, trapézoïde, II° et III° métacarpiens, deuxième et troisième doigts.

L'aspect en est la main en fourche ou en pince de homard, malformation typique qui, lorsqu'elle est associée à une atteinte du pied est autosomique dominante régulière, main en fourche de type I de BIRCH-JENSEN (152), et, dans de rares cas, autosomique récessive (304).

Mais l'atteinte peut être plus atypique, elle peut même se traduire par une main monodactyle où seul le cinquième doigt subsiste, sans atteinte correspondante au niveau du membre inférieur. Celle-ci est soit sporadique, soit présente un mode de transmission autosomique dominant irrégulier avec fréquents sauts de génération. Elle est classée type II de BIRCH-JENSEN (152).

Ce défaut de développement embryonnaire du bourgeon de membre supérieur à différents stades traduit un défaut de différenciation du mésenchysme du bourgeon, par absence ou bien inactivation des phénomènes inducteurs qui sont à l'origine de cette morphogénèse, comme nous l'avons vu.

L'anomalie a pu se produire au niveau de la crête apicale ectodermique ou de son facteur de maintien, l'AEMF. Ceux-ci, temporairement inhibés, entraîneront l'apparition d'une phocomélie. Mais si l'inhibition est définitive, à un stade évolutif donné, le membre supérieur présentera les différentes malformations citées. Au maximum, aucun facteur inducteur n'agit et on obtient une absence de membre, une amélie.

L'observation de cas familiaux permet parfois la révélation d'un facteur transmissible de ces malformations, sans doute génique. Mais le plus souvent il est difficile à mettre en évidence, soit que la malformation soit trop rare, les familles non examinées, soit il s'agit d'une malformation trop importante pour permettre une reproduction. De plus l'expressivité de ces anomalies, souvent très variable à l'intérieur même d'une famille, semble nécessiter la présence de plusieurs gènes pathologiques (189).

De nombreuses phénocopies rendent plus difficile encore l'affirmation du diagnostic. Une ectromélie est statistiquement le plus souvent sporadique (190), mais dans certains cas dominante autosomique, récessive autosomique, ou bien acquise, avec intervention de facteurs extérieurs tératogènes (Thalidomide (197)), ou encore révélatrice d'un syndrome malformatif plus complexe dont elle n'est qu'un élément.

Schéma 9 - D'après LEVESQUE



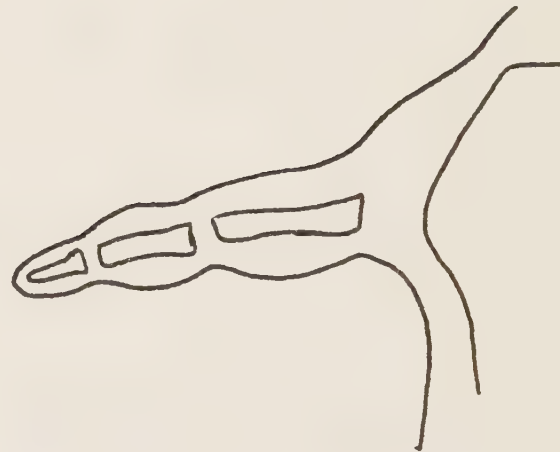
AMELIE



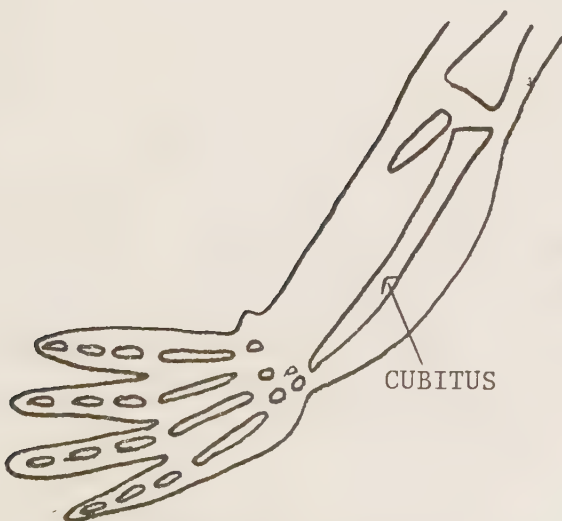
HEMILELIE



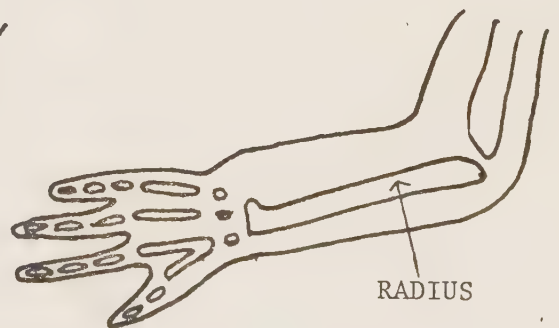
ACHEIRIE



PHOCOMELIE



ECTROMELIE RADIALE



ECTROMELIE CUBITALE

3) ECTROMELIES VERTICALES, ELEMENTS D'UN SYNDROME

3-1. Le syndrome d'HANHART associe une péromélie à un micrognathisme (213).

3-2. Le syndrome de MOEBIUS (214), diplégie faciale congénitale, avec paralysie des muscles oculomoteurs, de la langue, des mastécateurs, associé à une aplasie pectorale et des malformations vertébrales et costales, des pieds bots.

3-3. Le syndrome de ROBERTS (188) ou d'APPELT (139), "syndrome pseudothalidomide" dont les trois signes principaux sont : une tétraphocomélie complète, avec ectrodactylies et syndactylies, une fente palatine associée ou non à un bec de lièvre, une hypertrophie du clitoris ou une cryptorchidie. En outre existe une protubérance du maxillaire supérieur et un hypertélorisme. La transmission en est récessive autosomique.

GROSSE (210) a décrit un syndrome voisin, moins sévère peut être, les membres étant très hypoplasiques .

Le syndrome de KUCHERIA (222) en diffère par quelques anomalies mineures, hémangisme du front, hypoplasie des oreilles, du nez, micrognathisme, retard de croissance intrautérin et retard mental inconstant. Le mode de transmission semble être également autosomique récessif.

3-4. L'ectromélie verticale est parfois associée, en dehors de ces syndromes complexes à des malformations orofaciales moins typiques : une ectrourie unilatérale (236), des défauts osseux de la voûte crânienne (136-157), des anomalies des membres inférieurs.

BRUG (155) décrit, quant à lui, une oligodactylie complexe et différente d'une main à l'autre, associée à une malformation cardiaque et transmise aux sujets masculins d'une même famille sur 200 ans. L'expressivité de la malformation est variable. Phalanges, métacarpes et carpes sont touchés, avec présence de syndactylies et de synostoses des os du carpe.

4) ECTROMELIES RADIALES, ELEMENTS D'UN SYNDROME

4-1. Les troubles de la crase sanguine

- L'anémie de FANCONI récessive autosomique présente fréquemment une aplasie radiale et une déformation du pouce.

- L'aplasie des radius se retrouve aussi dans les cas de thrombocytopénie (GREENWALD-LANDOLT) le syndrome d'intolérance alimentaire de WHITFIELD (313), la thrombopénie amégacaryocytaire par trouble de la maturation nucléaire et cytoplasmique, décrite par CORBERAND (166).

4-2. Le syndrome cardiomélique de HOLT-ORAM qui, à une CIA type ostium secundum et des troubles du rythme (bradycardie sinusale) associe une hypoplasie du pouce avec implantation anormale et une hypoplasie inconstante du radius. On observe parfois une triphalangie du pouce. La transmission en est dominante à pénétrance variable, la malformation étant peut être plus sévère chez la fille (219-236-238).

4-3. Syndromes rares

- L'association d'ectrodactylie, absence de radius, malformations des oreilles accompagnant une surdité de transmission unilatérale et une arythmie sinusale chez un enfant et son père, décrit par STOLL (285).

- HOLMES (218) observe chez un enfant une hypoplasie radiale et une absence de pouce, associées à une contracture congénitale en flexion des autres doigts et une atteinte de la ceinture scapulaire. Sa mère possède des malformations moindres mais similaires et sans doute est porteur de la mutation dominante.

4-4. Les anomalies chromosomiques

- Les syndromes Dr (syndrome 14r et 13r) s'accompagnent d'agénésie du pouce (240).

- Certains cas de trisomie 18 présentent une hypoplasie du radius.

- On observe une absence bilatérale des pouces ou des pouces hypoplasiques avec synostose en Y des quatrième et cinquième

métacarpiens dans le syndrome 13 q-, qui associe une dysmorphie faciale et des malformations des systèmes nerveux central, cardiaque et génital (232).

- COHEN (165) décrit un cas d'anomalie chromosomique (46, inv. 3 (p-q+)) qui s'accompagne d'ectrodactylie.

5) ECTROMELIES CUBITALES, ELEMENTS D'UN SYNDROME

- Le syndrome de CORNELIA DE LANGE, essentiellement, qui, à un retard mental, anomalies faciales et des phanères, associe un défaut plus ou moins important du cubitus, accompagnant une main caractéristique en spatule, aux doigts courts et trapus avec implantation fréquemment anormale du pouce. Il y a de plus une clinodactylie du 5° doigt. La transmission n'est pas précisée. Il existe une récurrence familiale et parfois des anomalies au caryotype (256).

6) ECTROMELIES MEDIANES, ELEMENTS D'UN SYNDROME

- Principalement le syndrome EEC (Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia, Clefting syndrom), association d'une dysostose mandibulo-faciale et d'une main en pince de homard. Transmission autosomique dominante à expressivité variable (287). Mais la forme complète avec ectrodactylie des mains et des pieds, anomalies des phanères, fente palatine associée à un bec de lièvre est plus volontiers sporadique (258).

II - LES BRIEVETES

- Dans le cadre des Nanismes brachyméliques congénitaux (246)

- Les briévetés localisées

. Les brachydactylies

. La malformation de MADELUNG, entraînant une
subluxation de la main.

1 - Les nanismes brachyméliques.

2 - Les brachydactylies.

3 - Les brachydactylies, éléments d'un syndrome.

4 - La malformation de MADELUNG.

1) Parmi les NANISMES BRACHYDACTYLIQUES, il faut citer :

1-1. L'acromicrie de BRUGSCH, nanisme par raccourcissement du segment distal, brachydactylie et isodactylie, de transmission dominante.

1-2. L'achondroplasie, avec la main en strident caractéristique, autosomique dominante, le plus souvent par mutations de novo.

1-3. La maladie des épiphyses ponctuées, avec micromélie souvent asymétrique par irrégularité de la croissance, et parfois une phocomélie (maladie de CONRADI). Les images radiologiques font le diagnostic de cette maladie dont les symptômes sont multiples : malformation cardiaque, cataracte congénitale bilatérale, ichtyose, limitation des mouvements articulaires. Les anomalies des extrémités sont diverses : on peut observer une polydactylie, des syndactylies, etc... La transmission semble être récessive.

1-4. Le syndrome de ELLIS VAN CREVELD (177), une dysplasie chondro ectrodermique où la polydactylie est la malformation de la main la plus fréquemment retrouvée, avec dédoublement souvent partiel des métacarpiens. On retrouve parfois chez les parents une anomalie mineure, une polydactylie isolée par exemple. Les signes radiologiques avec aspect des épiphyses en cône des extrémités phalangiennes sont caractéristiques de cette maladie récessive autosomique.

1-5. Le nanisme diastrophique, récessif autosomique, présente souvent une subluxation de la tête radiale et une implantation anormale des pouces avec premier métacarpien triangulaire.

1-6. Le syndrome de LERI-WEILL, dyschondrostéose présentant une déformation caractéristique de l'avant-bras : extrémité inférieure du cubitus luxée en arrière, radius incurvé, disposition anormale des os du carpe, l'extension et la supination du poignet étant réduites. Cette maladie est dominante autosomique.

2) LES BRACHYDACTYLIES

- L'aspect raccourci du doigt peut provenir d'une brachymétacarpie, ou de brachyphalanges, isolée (brachybaso, brachyméso, brachytéléphalangie) ou associées.

- La brachyméso-phalangie donne une déformation caractéristique du doigt, quand elle est asymétrique : la clinodactylie, incurvation et déviation latérale du doigt.

- Classification des brachydactylies. Cette malformation a été créée par BELL (150) en 1951 et revue par MAC KUSICK (244).

. Brachydactylie type A : raccourcissement de la phalange médiane,

- Type A1 : tous les doigts sont touchés ; la phalange médiane est rudimentaire, ou fusionnée avec la phalange terminale. La phalange proximale du pouce et du gros orteil est courte.

- Type A2 : brachymésophalangie du 2° doigt et/ou du 2° orteil, (de forme arrondie ou triangulaire).

- Type A3 : brachymésophalangie du 5° doigt, entraînant la clinodactylie la plus fréquemment rencontrée, plus fréquente chez la femme et chez les indiens d'Amérique et les Mongoles. Cette malformation se transmet sur le mode dominant.

- Type A4 : brachymésophalangie du 2° et du 5° doigt, avec clinodactylies, souvent une déviation radiale du 4° doigt et parfois une symphalangisme.

- Type A5 : de BASS (147). Dans ce cas les phalanges médianes des 2° et 5° doigts sont absentes. La phalange terminale porte des ongles dysplasiques et celle du pouce est bifide.

. Brachydactylie type B : la phalange médiane est raccourcie, la phalange terminale est absente ou rudimentaire : brachymésotéléphalangie de tous les doigts et orteils en général, avec déformation du pouce et du gros orteil et fréquemment des

sympalangismes (au pied, on observe une fréquente syndactylie des 2° et 3° orteils).

. Brachydactylie type C : cas complexes avec anomalies de plusieurs types. Clinodactylie des 2° et 3° doigts, hyperphalangisme par hypersegmentation de la phalange proximale, sympalangisme.. La plus fréquente est une brachy-baso-mésophalangie des 2° et 3° doigts, avec 5° doigt toujours normal, malformation qui est dominante.

. Brachydactylie type D : atteinte du pouce, court, n'atteignant pas l'articulation métacarpophalangienne de l'index, avec le plus souvent raccourcissement de la phalange terminale, en spatule et hypoplasie de l'ongle. Associée à une brachyphalangie du gros orteil, elle est dominante autosomique.

. Brachydactylie type E : atteinte des métacarpes (et métatarses): la brachymétopodie, malformation qui atteint les cinq métacarpiens et les cinq métatarsiens dans le contexte d'une petite taille, est de transmission dominante.

La plus fréquente de ces brachymétopodies est celle du 4° métacarpien.

L'ectromélie de type radial s'accompagne souvent d'une hypoplasie du 1° métacarpien.

3) BRACHYDACTYLIES, ELEMENTS D'UN SYNDROME

3-1. Une brachydactylie de type A1 est décrite dans la trisomie partielle 9 p. (268).

3-2. La clinodactylie du cinquième doigt, brachydactylie de type A3 est la plus fréquente.

- Elle se rencontre dans les troubles primitifs de croissance :

- . Le syndrome de CORNELIA DE LANGE,
- . le syndrome de SECKEL (277), avec petite "tête d'oiseau" caractéristique, autosomique récessif, semble-t-il.
- . Le nanisme asymétrique de SILVER (279), associée à des syndactylies et une brachydactylie de type E.

- On la retrouve dans la plupart des dysostoses,

- . l'acrocéphalo syndactylie de CARPENTER
 - . les syndromes oro-digito-faciaux
- dont l'anomalie plus caractéristique du membre supérieur est une polysyndactylie que nous étudierons à ce chapitre.

. Le syndrome de LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL dont la malformation des extrémités la plus courante est une polydactylie avec 3 fois sur 4 des syndactylies.

. Le syndrome de RUBINSTEIN-TAYBI (276), nanisme, dysmorphie faciale et retard mental, d'hérédité imprécise, qui présente souvent, de plus, une brachyphalangie du pouce de type D.

. le syndrome de WILLI-PRADER, obésité, hypotonie, retard mental, et dysmorphies importantes dont une acromicrie.

- Le "syndrome alcoolique" associe à des anomalies cranio-faciales, cardiaques, génitales, des limitations des mouvements articulaires, des synostoses et des raideurs, une clinodactylie du 5° et parfois du 4° doigt et une brachydactylie caractéristique avec doigts en fuseau. Très rarement, il existe une polydactylie, note tératologique franche (217).

- La clinodactylie apparaît dans certaines anomalies chromosomiques

- . La trisomie 21.
- . La maladie du cri du chat.
- . Le syndrome 5 X (XXXXX).

3-3. GOEMINNE (201) en 1970 décrit une brachydactylie de type A5, associée à un retard mental et statural, semblable à la dystrophie apicale de MAC ARTHUR et MAC CULLOUGH (243).

3-4. Une brachydactylie de type B, existe dans le syndrome de SORSBY (281), associée à un colobome bilatéral pigmenté de la macula.

3-5. Une brachydactylie de type C se retrouve dans le syndrome de LEGG-PERTHES, ostéochondrose de la hanche.

- Une association semblable a été décrite par VENTRUTO (302) en 1976, dysplasie de hanche, brachydactylie, symphalangismes, avec synostoses carpiennes, craniosynostose, syndrome dominant autosomique à expressivité variable.

- CORBERAND (166) décrit une brachydactylie de type C, avec désordres sanguins.

3-6. La brachyphalangie du pouce, de type D, selon VILLAVERDE (305), atteint 1 à 1,5% des sujets de race blanche, 70% des cas sont de sexe masculin ; elle est bilatérale dans 69,5% des cas, parfois (3%) associée à d'autres anomalies très diverses (retard mental, malformations cardiaques, atteinte des pieds....).

- On la retrouve dans le syndrome de RUBINSTEIN-TAYBI.

3-7. La brachydactylie de type E se retrouve dans les chondrodysplasies et nanismes (syndrome de SILVER)

L'ostéodystrophie d'ALBRIGHT ou pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie, d'hérédité semble-t- il liée au sexe, présente aussi ce signe.

- Le syndrome de BIEMOND I (151), autosomique dominant, présente une brachymétacarpie 3 et 4, une ataxie cérébelleuse, un nystagmus. Il y aurait possibilité d'expression minime du syndrome chez les hétérozygotes.

- Localisée au 4° métacarpien , c'est un élément du syndrome de TURNER.

3-8. Syndromes divers.

. Le syndrome de WEILL-MARCHESANI (278), nanisme réalisant l'opposé du syndrome de MARFAN, présente une brachydactylie discrète.

. CHRISTIAN et FRANKEN (164) décrivent un syndrome dominant, associant une asymétrie des 2° métacarpiens, fusions des os du carpe, dysplasie articulaire.

. CHRISTIAN et CHO (163) décrivent une brachydactylie pré-axiale par raccourcissement des métacarpiens et phalanges distales, associée à un retard mental, trait dominant autosomique.

. FRIAS (193) décrit une hypotrophie staturo-pondérale dominante autosomique, associée à une dysmorphie faciale et une brachydactylie avec mains déformées carrées.

. WALBAUM (308) décrit un syndrome autosomique récessif : brachyphalangie, symphalangisme proximal, et apparence d'acrodysostose (248).

. La brièveté isolée de la phalange distale du 5° doigt atteint 1/410° de la population générale (169), elle est autosomique à pénétrance incomplète, plus souvent unilatérale chez l'homme et bilatérale chez la femme.

4) Briéveté congénitale isolée du cubitus; MALFORMATION DE MADELUNG

- Elle entraîne une subluxation de la main déjetée en avant avec saillie dorsale de la styloïde cubitale. Le radius s'incurve, il y a ascension du semi-lunaire avec fermeture de l'angle carpien.

- Elle peut être isolée ou apparaître dans certains nanismes (mésomélique, acromésomélique), dans le syndrome de LERI-WEILL, dont elle fait partie intégrante, dans le syndrome de TURNER.

III - LES ATROPHIES

Au niveau des membres, elles sont rares. Il s'agit presque uniquement d'hémiatrophie congénitale, avec ou sans lésion neurologique décelable (atrophie rétrorolandique).

II PAR EXCES DE DEVELOPPEMENT

A - Les excès de nombre.

- Les POLYDACTYLIES

- Les OS SURNUMERAIRES DU CARPE

- L'HYPERTROPHIE

B - Les excès de longueur

C - Les hypertrophies

I - LES POLYDACTYLIES

- 1 - Classification des polydactylies
- 2 - Les polydactylies, éléments d'un syndrome.

1) CLASSIFICATION DES POLYDACTYLIES

Par rapport à l'axe du bras, les polydactylies sont classées en :

1-1. Polydactylies postaxiales ou cubitales (type J1 des anomalies digitales, d'après STEVENSON (283)).

Elles sont situées au niveau du 5° doigt et sont :

- de type A : duplication du 5° doigt ou doigt surnuméraire, assez bien formé, articulé sur le 5° métacarpien ou un métacarpien surnuméraire.

C'est l'héxadactylie la plus fréquente, la plupart des cas sont sporadiques. Sinon l'hérédité en est dominante autosomique à pénétrance marquée.

La fréquence la plus élevée se situe chez les noirs d'Afrique. Elle est souvent unilatérale.

- de type B : ou post minimus. sous forme d'un appendice digitiforme, pédiculé sur le 5° doigt, avec ou sans pièce osseuse.

1-2. Polydactylies préaxiales ou radiales. Duplication du pouce. Le plus souvent, il s'agit d'une duplication de la phalange terminale du pouce, plus rarement d'un appendice dit prépollex.

- La polydactylie du pouce est plus fréquemment sporadique, souvent unilatérale. Elle se manifeste avec une fréquence particulière chez les Chinois de Singapour et de Hong-Kong.

- La polydactylie d'un "pouce" lui-même triphalangique est dominante autosomique. Il s'agit sans doute d'un doigt surnuméraire et non d'un pouce (228).

- On peut également observer une bifidité ou une duplication du premier métacarpien, ainsi qu'un dédoublement plus ou moins complet des os du carpe.

Parmi les polydactylies préaxiales, il faut signaler d'autre part, le cas historique de la duplication de l'index dans la famille SCIPION, suivie sur deux millénaires. De même ATASU (140) en observe une autosomique dominante régulière dans une famille turque.

1-3. Cas de la main en miroir

- Cette polydactylie correspond en fait à une duplication du rayon de l'avant-bras restant, dans le cas d'une ectromélie longitudinale. C'est la DIPLOCHEIRIE (ou SCHIZOMÉLIE), huit doigts en miroir avec absence de pouce, cas très exceptionnel.

Les polydactylies sont les malformations des doigts les plus fréquemment rencontrées, le plus souvent unilatérales (1/1000 naissances). La polydactylie postaxiale de type B serait, pour certains, une expression variable, une différence de pénétrance, de mêmes gènes dominants. Elle semblerait plus fréquente chez la fille.

Cet excès de matériel embryonnaire provient d'un excès de programmation, soit au niveau de l'AEMF, en quantité ou en durée d'action, soit au niveau de la CAE, quantitativement ou qualitativement (132).

C'est ainsi que l'EUDIPLOPODIE, ou apparition de deux rangées de doigts sur une même extrémité peut s'expliquer par la programmation et le maintien de deux CAE ou sa duplication.

L'anomalie constatée au niveau de la main existe plus rarement au niveau du pied.

2) LES POLYDACTYLIES, ELEMENTS D'UN SYNDROME

2-1. Les anomalies chromosomiques

La trisomie 13 : dans 80% des cas on retrouve une polydactylie post-axiale, aux doigts souvent malformés (240).

2-2. Les anomalies osseuses constitutionnelles

- Le syndrome de ELLIS VAN CREVELD. La polydactylie au niveau des mains surtout, le plus souvent postaxiale, fait partie intégrante du syndrome chondroectodermodysplasique. Une syndactylie s'y associe parfois.

- La dystrophie thoracique asphyxiante ou syndrome de JEUNE (220), récessive autosomique, présente parfois une polydactylie cubitale.

- La maladie de CONRADI, des épiphyses ponctuées, les dysmorphies squelettiques s'accompagnent parfois de polydactylie.

2-3. Le syndrome de LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL, obésité congénitale souvent monstrueuse, associée à une débilité mentale rarement très profonde, un hypogonadisme inconstant et une rétinite pigmentaire : la polydactylie, hétérodactylie post-minimus le plus souvent, est de fréquence variable, associée trois fois sur quatre à une syndactylie (183). Elle apparaît autosomique récessive mais touche pourtant plus de garçons.

2-4. Le syndrome de BIEMOND II qui associe obésité, retard mental, hypogonadisme, colobome de l'iris et hydrocéphalie présente de plus, de façon inconstante, une polydactylie postaxiale, et serait autosomique dominant à pénétrance variable.

2-5. Les syndromes oro-facio-digitaux.

. Le syndrome OFD I, de PAPILLON-LEAGE et PSAUME (255) comporte surtout une syndactylie et une clinodactylie-brachydactylie avec os courts, trapus et microgéphaliques. La polydactylie est rare. Ce syndrome serait dominant autosomique, ou lié à l'X et létal chez le sujet de sexe masculin (300).

. Le syndrome OFD II, de MOHR (269), récessif autosomique, est caractérisé par des anomalies faciales plus discrètes, une surdité, des mains courtes parfois polydactyles, mais surtout une duplication partielle ou un élargissement du gros orteil, sans géode.

2-6. Les acrocéphalopolysyndactylies

. Le syndrome ACPS type I, de NOACK (254), syndrome dominant qui ajoute aux symptômes décrits dans l'APERT (malformations craniennes, syndactylies symétriques aux mains et aux pieds, retard mental) une polydactylie.

. Le syndrome ACPS type II, de CARPENTER (159), syndrome récessif semble-t-il, présente, quant à lui, une polydactylie pré-pollex au niveau des extrémités inférieures.

2-7. Polydactylies et malformations viscérales

. Le syndrome de HOLT-ORAM présente parfois une triphalangie du pouce.

. Le syndrome de MECKEL, méningocèle occipitale, fente labio-palatine, reins polykystiques et polydactylie, récessif autosomique.

. LE MAREC (236) signale l'association de maladie polykystique rénale, polykystose hépatique, hydrocéphalie, polydactylie.

. Les anémies de FANCONI et de BLACKFAN-DIAMOND présentent parfois une triphalangie du pouce.

. Le syndrome alcoolique présente rarement cette note tératogène.

II - LES OS SURNUMERAIRES DU CARPE

- On les observe dans les cas d'ectromélies longitudinales, ayant entraîné une duplication du rayon radial ou cubital, accompagnée ou non d'une main en miroir.

- On les retrouve aussi comme éléments accessoires.

- dans les nanismes diastrophiques

- les dysplasies chondroectodermiques d'ELLIS-VAN CREVELD

- dans certaines dysostoses

- syndrome de TAYBI, syndrome oto-palato-digital, qui associe une surdité, un retard mental, une hypotrophie staturo-pondérale, une fente palatine et des phalanges distales des pouces et gros orteils courtes et larges. Le mode d'hérédité en est inconnu (280).

- le syndrome d'HOLT-ORAM

- le syndrome de LARSEN (229), cas sporadiques de dislocations articulaires, aspect de pouce en spatule et de mains courtes aux ongles hypoplasiques. Le faciès est aplati.

III - HYPERPHALANGISME

- Il s'agit d'un excès du nombre de phalanges. Les cas les plus fréquents sont localisés au niveau du pouce.

Il s'agit, en fait, d'une phalange surnuméraire, cunéiforme, intercalée entre la première et la deuxième phalange du pouce. Il existe alors deux plis cutanés de flexion. S'agit-il d'un reliquat d'un pouce bifide ?.. Il est fréquemment associé à une polydactylie et se transmet sur le mode dominant quand il est bilatéral ; Il est sporadique quand il est unilatéral. L'hypothèse a été émise de l'aspect d'un doigt surnuméraire à trois phalanges avec en fait absence de pouce réel.

- En tant qu'élément d'un syndrome on le retrouve :

- dans le syndrome d'HOLT-ORAM, où il s'agit souvent d'un cinquième doigt tout à fait identique aux autres et sur le même plan.

- dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND

- dans les trisomies 13-15.

B - LES EXCES DE LONGUEUR

- Parmi celles-ci, on distinguera :

- les arachnodactylies
- les doigts en fuseau

I L'ARACHNODACTYLIE s'intègre dans le cadre de la maladie de MARFAN, dominante autosomique.

. On la retrouve dans le syndrome de MARDEN-WALKER (291) autosomique récessif, semble-t-il, syndrome différentiel du SCHWARTZ-JAMPEL, et qui se traduit par un nanisme avec retard psychomoteur, faciès particulier, contractures articulaires et masses musculaires hypotrophiques, cyphoscoliose, thorax en carène et dextrocardie.

II LES DOIGTS EN FUSEAU font partie des anomalies observées dans le syndrome alcoolique.

C - LES HYPERTROPHIES

I - Elles sont régulières, monomélisque ou plus localisée, avec lésions nerveuses ou vasculaires, naevus variqueux hypertrophique ou encore syndrome de PARKES-WEBER.

- ou bien irrégulières, limitées au tissu cellulaires dans :
 - l'éléphantiasis congénital de LANNELONGUE et ACHARD
 - le lymphoedème familial de MILROY, qui touchent apparemment les seuls membres inférieurs.

II - L'hypertrophie peut être symptomatique

- d'un lymphangiome
- d'un hémangione
- d'une neurofibromatose
- du syndrome de KLIPPEL-TRENAUNAY

ou encore, localisée au pouce, elle appartient

- au syndrome de PFEIFFER, acro-céphalosyndactylie (262)
- au syndrome de TAYBI.

III LES ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT

- les SYNDACTYLIES
- Les SYNOSTOSES
- Les CONTRACTURES

I - LES SYNDACTYLIES

- 1 - Classification des syndactylies
- 2 - Les syndactylies, éléments d'un syndrome

1) LES SYNDACTYLIES. La classification utilisée est (244) :

. Le type I, la ZYGODACTYLIE, syndactylie des 3° et 4° doigts, plus ou moins complète, associée à une syndactylie des 2° et 3° orteils.

. Le type II, la SYNPOLYDACTYLIE, syndactylie des 3° et 4° doigts avec polydactylie du 4° doigt, syndactylie des 4° et 5° orteils avec polydactylie du 5° orteil.

. Le type III, syndactylie des 4° et 5° doigts, 5° doigt court avec phalanges rudimentaires ou aphalangie. Le pied n'est pas atteint.

. Le type IV, type HAAS, syndactylie complète, avec hexadactylie. La main est EN COUPE.

. Le type V, fusions des 4° et 5° ou 3° et 4° métacarpiens ou métatarsiens, avec parfois syndactylie des 3° et 4° doigts ou 2° et 3° orteils.

..

- Une syndactylie isolée touche une naissance sur 3000, deux fois plus souvent le garçon (260).

Elle est bilatérale dans 1/3 des cas.

- Essentiellement, il 's'agit d'un type I.

- Elle peut être :

- membraneuse.

- serrée, à colonnes osseuses isolées.

- ou avec fusions osseuses.

- Elle accompagne d'autres malformations des doigts : polydactylie (5° doigt surnuméraire, pouce triphalangique), brachydactylie, ectrodactylie...

- De nombreux cas sont sporadiques. Mais il existe sûrement des cas polygéniques, à gènes récessifs, avec ou sans intervention de facteur exogène encore inconnu entraînant leur expressivité (315).

- La polysyndactylie est dominante autosomique, de même que le type I, avec une pénétrance réduite du gène et une expressivité variable.

2) LES SYNDACTYLIES, ELEMENTS D'UN SYNDROME

Outre les ectromélies et les symptômes observés dans ce qu'on rassemble sous le nom de "maladie amniotique", les syndactylies se rencontrent dans :

2-1. Les dysostoses, avec atteinte prédominante des membres.

- Le syndrome de LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL.
- Le syndrome de POLAND, synbrachydactylie unilatérale et aplasie ipsilatérale du chef sternal du muscle pectoral, syndrome semble-t-il sporadique (290).

2-2. Les dysostoses avec atteinte faciale.

- L'acrocéphalosyndactylie de type I ou syndrome d'APERT, la syndactylie touchant les doigts I à V ou II à V des quatre membres. Sa variante, le syndrome de NOACK présente de plus une polydactylie (254).
- L'acrocéphalosyndactylie de type II ou syndrome de VOGT (307), avec atteinte moins sévère, visage hypoplasique.
- L'acrocéphalosyndactylie de type III, avec asymétrie crânienne, syndactylie des II° et III° doigt.
- L'acrocéphalosyndactylie de type IV, de WAARDENBURG, plagiocéphalie, strabisme, syndactylie membraneuse.
- L'acrocéphalosyndactylie de type V, syndrome de PFEIFFER où les syndactylies sont facultatives (262). La caractéristique en est un pouce et un gros orteil court massif, triangulaire. Elle est autosomique dominante.
- Le syndrome oculodentodigital ou syndrome de GORLIN (204) hypoplâsie faciale, microphthalmie autosomique dominante à expressivité variable, avec syndactylie des IV° et V doigts, des III° et IV° orteils, camptodactylie du V° doigt , hypoplasie ou aplasie de nombreuses phalanges médianes.
- Les syndromes orodigitofaciaux, -OFD I, syndrome de PAPILLON-LEAGE et PSAUME.
- OFD II, syndrome de MOHR.
- Le syndrome otopalatodigital.

2-3. Le syndrome de GOLTZ, hypoplasie dermique focale, avec atrophie cutanée, et des phanères, strabisme et /ou microphotalmie, et syndactylie cutanée des III° et IV° doigts et orteils (202).

2-4. La maladie de CORNELIA de LANGE

2-5. La maladie des épiphyses ponctuées de CONRADI.

2-6. Certaines anomalies génitales : le syndrome de SMITH-LEMLI-OPITZ, retard mental, nanisme, hypospadias et cryptorchidie.

2-7. Les syndactylies se retrouvent dans certaines anomalies chromosomiques, trisomie 21, 13/15, 18, syndrome de triploïdie complète, avec syndactylies des III° et IV° doigts des mains et des pieds, uni ou bilatérales, triploïdies en mosaïque de même (161-171).

II - LES SYNOSTOSES

- 1 - Les synostoses radio-cubitales
- 2 - Les synostoses des os du carpe
- 3 - Les synostoses métacarpiennes
- 4 - Symphalangisme
- 5 - Maladie des synostoses multiples

Il s'agit de fusion osseuse d   soit à un trouble de développement de l'articulation, à une non programmation de la mort cellulaire responsable de l'apparition de la cavité articulaire soit à une absence de mouvement de l'articulation normalement programm  e et form  e, entrainant une soudure secondaire des surfaces osseuses. Celle-ci pourrait d'autre part être d  e à un phénomène irritatif local ou parfois arthritique (260).

1) LES SYNOSTOSES RADIO-CUBITALES

. Elles sont rarement isol  es, l'avant-bras en pronation permanente caractéristique.

. Elles peuvent être une conséquence de l'hypoplasie de l'un des rayons de l'avant-bras.

. On les retrouve dans certains cas de syndrome de KLINEFELTER.

. Elles sont un des éléments du syndrome alcoolique, de la dysostose mandibulofaciale de FRANCESCHETTI (182) ou du syndrome de NIEVERGELD (253), en association avec des anomalies des membres inférieurs.

2) LES SYNOSTOSES DES OS DU CARPE

- Elles sont rarement isol  es, en général bilatérales et symétriques, touchant les os d'une même rang  e, le plus souvent pyramidal et semi-lunaire, ou grand os et os crochu (260).

- Elles font plus souvent partie d'un syndrome malformatif et soudent surtout les os d'une colonne à l'autre.

Les causes principales en sont certaines ectromélies, hypoplasies d'un rayon, chondrodysplasies ou dysostoses.

On les observe :

- dans le syndrome de BANKI (143) : fusion du semi-lunaire et du cuneiforme, accompagnant une brachymétacarpie et une clinodactylie

- Dans le syndrome de LIEBENBERG (241), syndrome dominant associant des synostoses carpiennes à de multiples dysplasies articulaires.

- CHRISTIAN et FRANKEN (164) décrivent un syndrome dominant autosomique, avec asymétrie des os du carpe et du tarse., fusions carpiennes et asymétrie de longueur des métacarpiens.

- ABRUZZO (135) observe un nouveau syndrome voisin du syndrome de CHRISTIAN et CHO (163) avec synostoses radiales et carpiennes, sans hypertélorisme.

3) LES SYNOSTOSES METACARPIENNES

Celles-ci existent en cas de synostoses phalangiennes d'ectromélies, d'hypoplasies de rayons.

On observe au cours du syndrome 13 q-, une synostose en Y des quatrième et cinquième métacarpien (233).

4) LE SYMPHALANGISME

C'est la soudure des phalanges au niveau de l'articulation proximale (sympchalangisme proximal) ou au niveau de l'articulation interphalangienne distale (sympchalangisme distal).

- Proximal, on le décrit dans le nanisme diastrophique, dans la maladie des synostoses multiples.

- Distal, il accompagne les brachydactylies de type C, A4 et parfois E. On l'observe dans certains nanismes.

- On observe un symphalangisme dans le nanisme métatrophique de KNIEST (221), anomalie cartilagineuse sporadique ou peut-être autosomique dominant.

- Le syndrome de ROSEGGER (273), dominant autosomique, se présente comme un trouble du développement des articulations interphalangiennes et fusions des différents os des doigts et orteils.

5) LA MALADIE DES SYNOSTOSES MULTIPLES

On observe, entre autres, des synostoses des extrémités (246).

Des synostoses au niveau du coude, du carpe, du tarse, et des symphalangismes au niveau des quatre derniers doigts ont été décrits par FUHRMANN (194) dans un syndrome dominant à expressivité variable. Une surdité peut débiter à l'adolescence.

II - LES CONTRACTURES

I - LA CAMPTODACTYLIE.

. Il s'agit d'une flexion irréductible de l'articulation interphalangienne proximale.

. Plusieurs doigts peuvent être touchés

. Isolée, elle est dominante autosomique, à pénétrance variable. Le plus fréquemment, elle atteint le cinquième doigt et est bilatérale et symétrique.

. Elle est un élément du "syndrome alcoolique", où elle touche les quatrième ou cinquième doigts.

. On l'observe également dans le syndrome oculo-dento-digital, au niveau du cinquième doigt.

- dans l'ARTHROGRYPOSE, et le syndrome de SCHWARTZ.

- dans certains cas de trisomie 13/15.

. GOODMAN (203) présente deux cas de camptodactylies, dysplasies squelettiques, hypoplasie musculaire ou hyperplasie du tissu fibreux, syndromes autosomiques récessifs semble-t-il.

. L'attitude de la main des trisomies 18 est caractéristique. Il ne s'agit pas de camptodactylie, mais d'une position spontanée du pouce sous les quatre autres doigts fléchis, l'extrémité de l'index et l'auriculaire recouvrant les deux doigts médians.

II - LA DEFORMATION DE KIRNER (170)

Il s'agit de la flexion irréductible de la phalange distale sur la phalange médiane par anomalie du développement locale de l'épiphyse.

Elle se situe le plus souvent au niveau du cinquième doigt, est bilatérale et symétrique et se transmet selon le mode dominant autosomique.

MALFORMATIONS SECONDAIRES

I LA MALADIE AMNIOTIQUE

II LES MALADIES SECONDAIRES

I - LA MALADIE AMNIOTIQUE

Ce terme, le plus couramment employé encore actuellement, recouvre un ensemble d'anomalies observées à la naissance, diverses et non systématisées, qui semblent dues à une atteinte secondaire, alors que la programmation et l'exécution des phénomènes d'embryogénèse avaient été correctes.

. On observe des atteintes par sillons, constrictions, brides amniotiques, des oedèmes localisés, des amputations anarchiques, des ectrodactylies ou adactylies atypiques, des aphalangies distales, des syndactylies, etc...(239, 211, 168, 257, 173, 174).

. Plusieurs hypothèses ont été avancées

- s'agit-il de la conséquence d'adhérences amniotiques, secondaires à une rupture isolée de celui-ci ?

- ou des manifestations d'une maladie intra-utérine: maladie ulcéreuse, maladie vasculaire, elle-même secondaire ou non à une affection maternelle (microbienne ?, virale ?, traumatique ?, chimiothérapeutique ?.)

- Ou encore d'une anomalie de l'amnios dont l'origine serait une atteinte du fœtus lui-même ?

- D'autres considèrent que la malformation foetale et la lésion amniotique observées auraient une origine commune, seraient dûes à une même anomalie de développement. (172, 294, 141, 153, 162, 261).

II - LES MALADIES SECONDAIRES

. Certaines se manifestent dès la naissance par une atteinte des membres, se présentant alors comme un syndrome malformatif.

. Il s'agit en fait d'un "défaut de maintenance", la maladie provoquant une dégradation des pièces osseuses et cartilagineuses ou encore une atteinte cutanée, musculaire ou des phanères.

. C'est le cas des maladies de système, des mucopoly-saccharidoses, maladie de MORQUIO, maladie de HURLER, des pycnodysostoses (221, 250).

. L'anomalie de la transparence osseuse de LOBSTEIN entraîne souvent des fractures multiples intra utérines.

. La maladie des épiphyses ponctuées de CONRADI possède des anomalies radiologiques caractéristiques.

. La maladie des chondromes multiples (178) peut se manifester dès la naissance.

CHAPITRE V

DE LA NECESSITE DE POURSUIVRE LES RECHERCHES

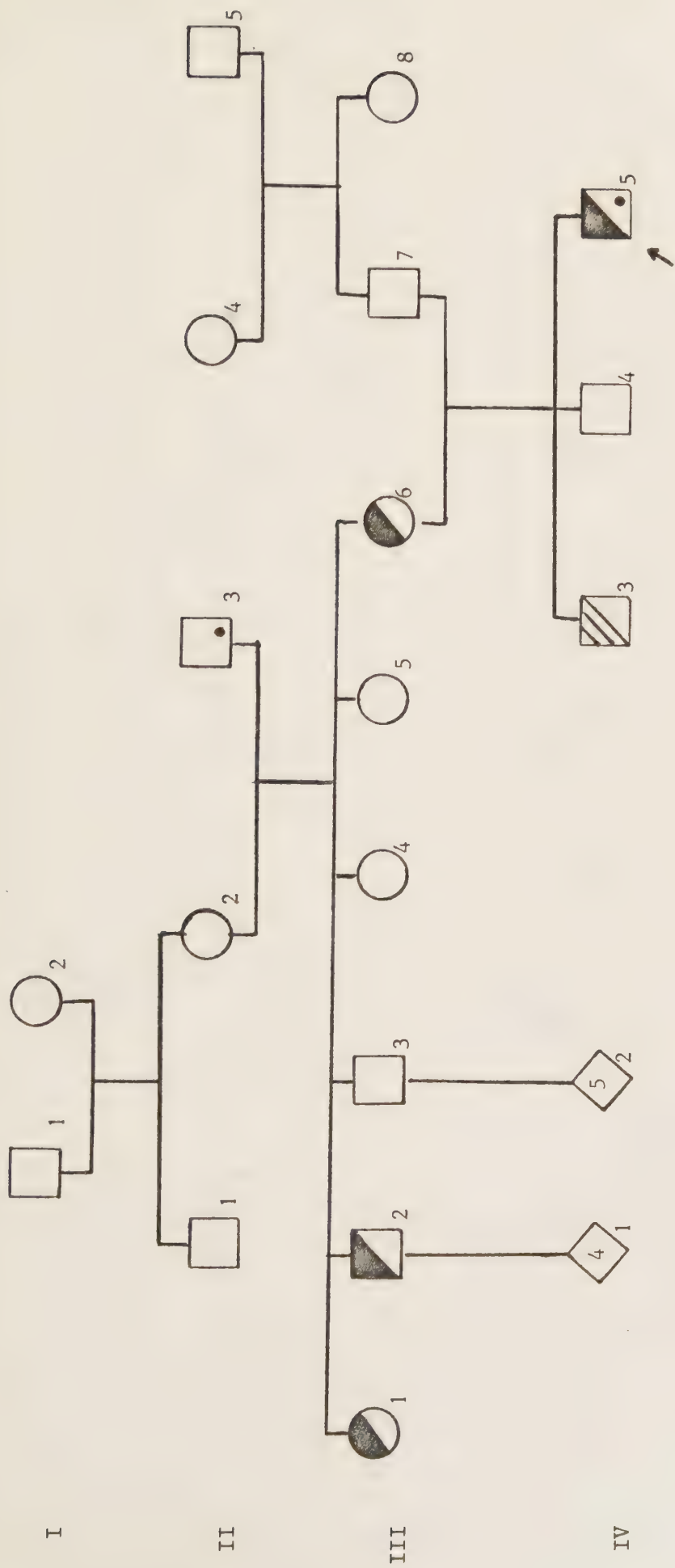
La densité de cette classification illustre la diversité des problèmes diagnostiques posés par un cas de malformation du membre supérieur :

L'examen de l'arbre généalogique d'un enfant présentant une syndactylie cutanéofibreuse des 3° et 4° doigts, 4° et 5° orteils (IV,5) a permis sans difficulté de conclure à une classique malformation dominante autosomique régulière, le grand-père (II,3) la mère (III,6), un oncle (III,2), une tante (III,1) maternels et un frère de l'enfant (IV,3) étant assez identiquement atteints, mise à part certains cas de clinodactylie surajoutée (cf. arbre généalogique 1).

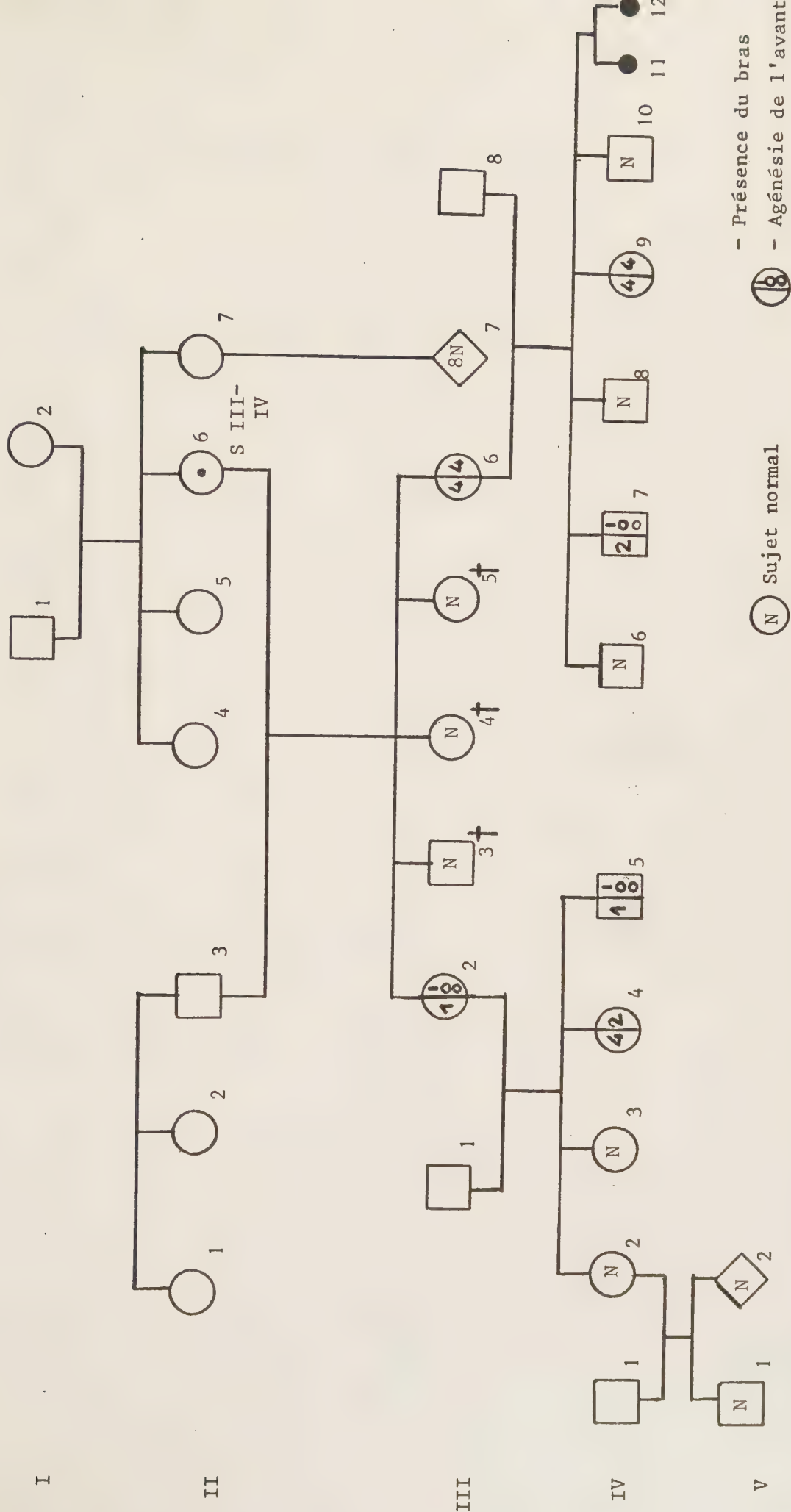
Par contre ce même examen de la généalogie démontre l'expressivité variable d'une ectrodactylie - ectromélie - péromélie qui se transmet aussi selon le mode dominant. Dans ce cas, la malformation peut être minime, avec absence limitée à un doigt, le médius, à chaque main, ou extrêmement mutilante avec péromélie unilatérale et présence d'un doigt unique sur l'autre membre supérieur, l'expression intermédiaire dépendant du nombre de doigt présents à chaque main. (cf. arbre généalogique 2).

Le troisième cas illustrant ces difficultés est celui d'une bifidité apparemment tout à fait isolée et accidentelle d'un pouce chez un jeune garçon avec duplication de la phalange terminale (III,4). Unilatérale, celle-ci est en général sporadique comme nous l'avons vu. Cependant la naissance d'un petit frère présentant, quant à lui, un pouce gauche à deux phalanges proximales soudées longitudinalement sur lesquelles s'articulent deux phalanges distales distinctes, un pouce droit à deux phalanges et un doigt surnuméraire triphalangique branchés sur un premier métacarpien commun (III,5) infirme brutalement le diagnostic, cette malformation étant donc récessive à expressivité variable (cf. arbre généalogique 3).

On peut donc retirer de cette étude deux observations principales permettant d'approcher au plus près le diagnostic, tout d'abord selon que la malformation apparaît isolée ou faisant partie

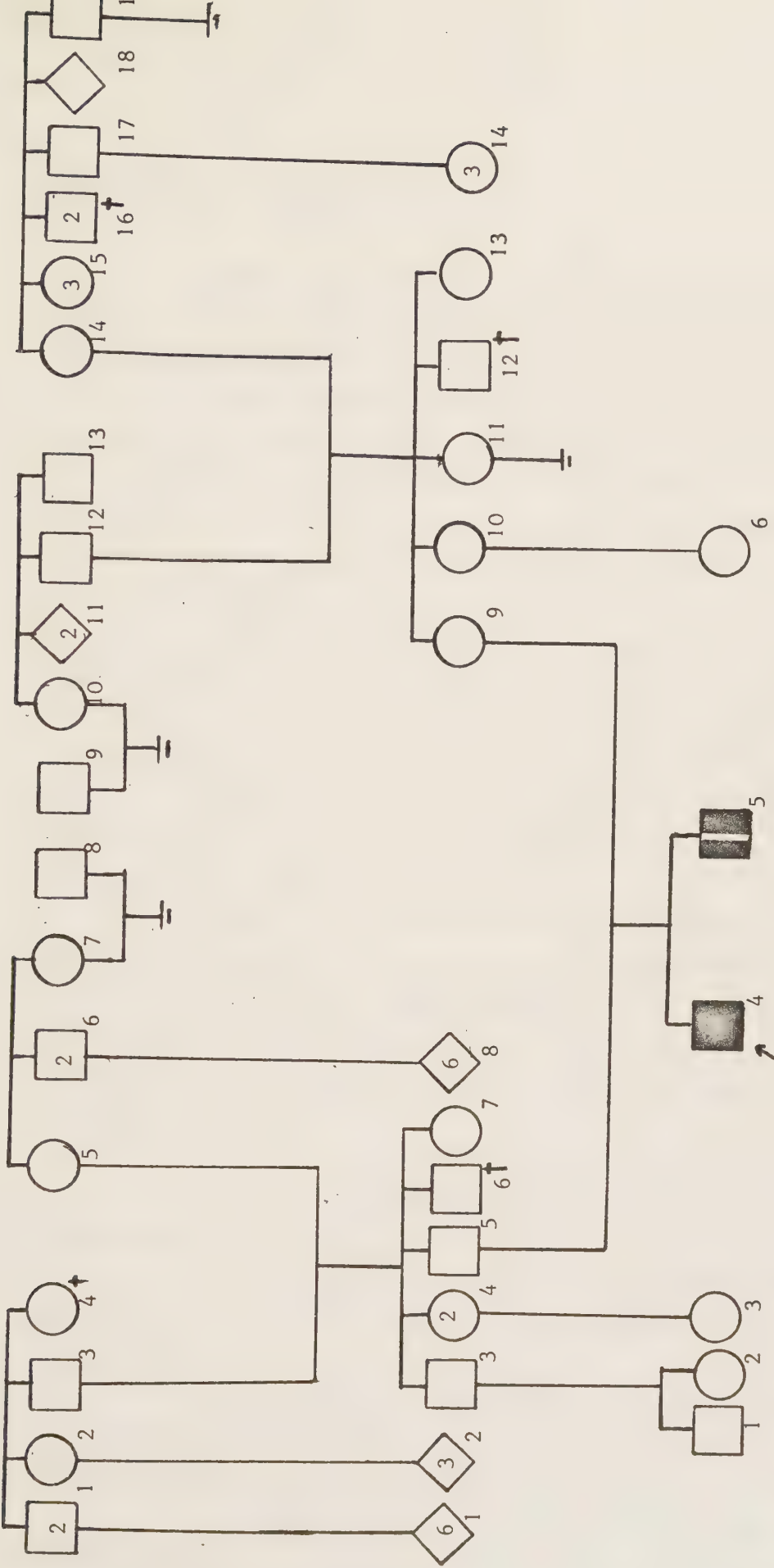


-  Déviation des 3° et 4° doigts de la main
-  Syndactylie des 3° et 4° doigts de la main
-  Syndactylie des 4°, 5° doigts du pied



HEMIMELIE-ECTRODACTYLIE

- Présence du bras
- Agénésie de l'avant bras
- Adactylie
- Syndactylie III-IV : mutation?



■ Bifidité du pouce droit

■ Bifidité des pouces droit et gauche

d'un ensemble malformatif :

- Isolée, elle est due à un trouble du développement embryonnaire précoce limité au membre supérieur, entraînant une déficience, un défaut de développement de l'ébauche ou, au contraire, un développement anormal quantitativement ou qualitativement. Dans ce cas, il s'agit vraisemblablement d'une anomalie de fonctionnement des inducteurs de l'embryogénèse ou du potentiel morphogène, à chacun des stades, et comme nous l'avons décrit, en quelque sorte une maladie de l'ectoderme ou de la CAE, du mésoderme ou de l'AXME.

- Malheureusement, compliquant encore les recherches, cette malformation est parfois faussement isolée, par non expressivité des autres manifestations du syndrome dont elle se révèle être un élément (279).

. D'autre part, le deuxième élément de la recherche diagnostique porte sur la tentative d'étiqueter cette malformation héréditaire ou acquise.

- Héréditaire, elle appartient à un syndrome à génétique connue ou supposée, avec les multiples problèmes de pénétrance et d'expressivité, les cas comportant des aberrations chromosomiques, les cas de malformations familiales, facteur maternel, rang de naissance, etc..., phénocopies venant compliquer encore la recherche étiologique.

- Acquise, le degré de malformation dépendra :

- du stade de développement de l'ébauche, au moment de l'atteinte.

- de sa sensibilité propre à l'agent tératogène, selon un ensemble de facteurs génétiques, individuels, raciaux, cotératogènes, etc...

- de l'agent tératogène, bien sur, de sa structure chimique, de la dose toxique donc létal, ou tératogène, du mode d'administration, de l'électivité de son action.

- et aussi de l'action directe du tératogène sur l'ébauche de la drogue ou de l'un de ses métabolites, ou indirecte en raison de la dépendance des ébauches entre elles, quand il ne s'agit pas

d'accidents secondaires, hémorragies, brides, anomalies de nidation, etc...

Statistiquement, on n'affirme que 10% de cas génétiques, 10% de formes surement acquises ; 80% des cas de malformations se révèlent sans cause nette.

Pourtant, d'un diagnostic précis dépend un conseil génétique sans faille.

Il semble donc particulièrement nécessaire que les recherches actuelles se concentrent sur tous les moyens techniques d'une meilleure précision diagnostique.

- Celle-ci exige un dépistage exhaustif des cas de malformations, une description systématique, une précision de définitions et une utilisation à bon escient de celles-ci, sans négliger l'examen de chaque embryon lors d'une fausse-couche, d'une interruption volontaire de grossesse et de chaque enfant mort-né.

La réalisation de ce travail minutieux est essentielle et permet l'établissement de fiches statistiques utilisables pour une meilleure approche étiologique. C'est à cette tâche que se consacre le centre régional d'étude des malformations ou CREM chargé de centraliser toutes les informations pour la région Rhône-Alpes.

- La poursuite des recherches doit également se faire dans l'espoir d'améliorer nos connaissances des mécanismes responsables de ces phénomènes tératogènes. Une meilleure surveillance des grossesses, une prévention des accidents de toxicité, un approfondissement de la recherche pharmaco-tératologique aussi bien qu'embryologique, dans le but de préciser les mécanismes d'action moléculaire et morphogène, comblant ainsi les lacunes dans nos connaissances actuelles, sont nécessaires.

CONCLUSIONS

- 1) La notion de malformations du membre supérieur a été définie et replacée dans le cadre des monstruosités. Leur fréquence relative est étudiée.
- 2) Un court chapitre de phylogénèse décrit les acquisitions successives permettant l'utilisation de la main en tant qu' "outil du cerveau évolué".
- 3) L'embryologie du membre supérieur permet de suivre l'action des facteurs de développement et de maintien des ébauches embryonnaires, dont le bon fonctionnement conditionne la morphogénèse correcte.
- 4) Une classification des malformations des mains, par défauts, excès ou anomalies de développement est proposée, fondée sur le développement embryologique.
- 5) L'intérêt d'une bonne observation et d'une déclaration de toute malformation présentée par un nouveau-né ou un fœtus avorté, la nécessité d'une utilisation correcte de termes descriptifs des anomalies sont démontrés. La précision du conseil génétique donné aux parents en dépend.

Le Président de la Thèse
(Nom et Signature)

P. J. N. Robert

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest

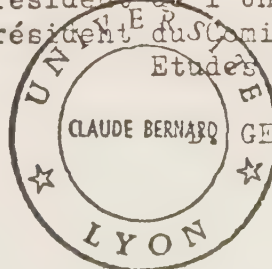


Professeur J. NORMAND

Vu et Permis d'Imprimer

Lyon, le 28 FEV. 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales



SOURCES BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE EMBRYOLOGIQUE

- 1 - ADAMO S., ZANI B., SIRACUSA G., et al :
Differentiation in culture of myoblasts inhibited to fuse.
Boll. Zool., 1976, 42, n° 2-3, 251-256.
- 2 - AMPRINO R. :
In : Organogenesis.
Ed. R.L. DEHARN and H. URSPRUNG, New-York, Holt Rinehart and
Winston, 1965, 255-281.
- 3 - AMPRINO R. :
Rudo dell'ectoderma mella morfogenesi dell' abbozzo degli.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1973, 49, n° 13, 801-805.
- 4 - AMPRINO R. :
On the topography of the presumptive skeletal mesenchyme in
the early wing bud of chick embryos.
Arch. Biol. Belg., 1976, 87, n°1, 1-41.

- 5 - BLECHSMIDT E. :
The stages of human development before birth.
W. SAUNDERS Cie ed., Philadelphie, Londres, 1961, 684 p.
- 6 - BLECHSMIDT E. :
The early stages of human limb development. In : Limb development and deformity : Problems of evaluation and rehabilitation.
C.c. Thomas, edit., Springfield, 1969, 24-56.
- 7 - BLECHSMIDT E. :
Die pränataler Organsysteme der Menschen.
Stuttgart, Hippokrates, 1973.
- 8 - BRADLEY S.T. :
An analysis of self - differentiation of chick limb buds in chorio-allantoic grafts.
J. Anat., 1970, 107, n°3, 479-490.
- 9 - CAIRNS J.M. :
The function of the ectodermal apical ridge and distinctive characteristics of adjacent distal mesoderm in the avian wing bud.
J. Exper. Embryol. Morphol., 1975, 34, n°1, 155-169.
- 10 - CAPLAN A.I., KOUTROVPAS S. :
The controle of muscle and cartilage development in the chick limb : the role of differential vascularisation.
J. Embryol. Exper. Morphol., 1973, 29, n°3, 571-583.
- 11 - CAUNA N. :
Concerning the nature and evolution of limbs.
J. Anat. 1963, 97, 23-24.
- 12 - CHRIST B., JACOB H.J., JACOB M. :
Über den Ursprung der Flügelmuskulatur. Experimentelle Untersuchungen mit Wachtelund Hühnerembryonen.
Experimentia, Suisse, 1974, 30, n°12, 1446-1449.

13 - CIHAK R. :

Ontogenesis of the skeleton and intrinsic muscles of the human hand and foot.

Ergebn. Anat. Entwickl. Gesch., 1972, 46, 1-194.

14 - CROSBY G.M., FALLON J.F. :

Inhibitory effect on limb morphogenesis by cells of the polarizing zone coaggregated with pre-or postaxial wing bud mesoderm. Develop. Biol., 1975, 46, n°1, 28-39.

15 - CZYBA J.C., DUBOIS P., GIROD C. :

Sous la direction de LEGAY J.M.

Eléments d'embryologie humaine.

Paris, éd. Flammarion, 1968.

16 - DALCQ A. :

Introduzione all' embriologia générale

1967, Milan, Feltrinelli éd., 270 p.

17 - DALCQ A., PASTEELS J. :

Une conception nouvelle des bases physiologiques de la morphogénèse.

Arch. Biol., 1937, 48, 669-710.

18 - DEUCHAR E.M. :

Regeneration of amputated limb-buds in early rat embryos.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1976, 35, n°2, 345-354.

19 - DHOUAILLY D., KIENY M. :

Participation du mésoderme somato-pleural du flanc à l'édification d'un membre supplémentaire chez les oiseaux.

C.R. Acad. Sci.D, 1970, 271, n°5, 514-522.

20 - DHOUAILLY D., SENDEL PH. :

Propriétés phanérogènes des cellules dermiques de peau glabre d'oiseau ou de mammifères.

C.R. Acad. Sci., D, 1975, 281, 1007-1010.

- 21 - DOBER E., TSCHUMI P.A. :
Entwickeln sich die Extremitäten von *Xenophys laevis*.
Daud ohne Epidermisleiste ?
Rev.Suisse Zool., 1969, 76, 1046-1055.
- 22 - DOLLANDER A., FENARD R. :
Eléments d'embryologie : Embryologie générale comparée et humaine.
Flammarion-Médecine, Sciences, Paris, 1975, 376 p.
- 23 - DHOUAILLY D., KIENY M. :
The capacity of the flank somatic mesoderm of early bird embryos to participate in limb development.
Develop. Biol., 1972, 28, n°1, 162-175.
- 24 - ETIENNE Charles :
La dissection des parties du corps humain.
1546.Simon de Colines éd.
- 25 - FALLON J.F., GROSBY G.H. :
Normal development of the chick wing following of the polarizing zone.
J. Exper. Zool., 1975, 193, n°3, 449-455.
- 26 - FOUVET B. :
Innervation et morphogénèse de la patte chez un embryon de poulet. I. Mise en place de l'innervation normale.
Arch. Anat. Micr. Morph. Exp., 1973, 62, n°3, 269-280.
- 27 - GARDNER E. :
Osteogenesis in the human embryo and fetus. In : the biochemistry and Physiology of Bone.
Bourne ed. Academic Press , Inc, New-York, 1956.
- 28 - GARN S.M., BURDI A.R., BABLER W.J. :
Male advancement in prenatal hand development.
Amer. J. Phys. Anthropol., 1974, 41, n°3, 353-360.

- 29 - GARN S.M., BURDI A.R., BABLER W.J. :
Prenatal origins of carpal fusions.
Amer. J. Phys. Anthropol., 1976, 45, n°2, 203-207.
- 30 - GRAY D.J. , GARDNER E., O'RAHILLY R. :
The prenatal development of the skeleton and joints of the human hand.
Amer. J. Anat., 1957, 101, 169-224.
- 31 - HALL B.K.:
The origin of cartilage and bone from common stem cells.
Calcif. Tissue Res., 1970, 4, suppl. 147.
- 32 - HALL B.K. :
Thallium induced achondroplasia in the embryonic chick.
Develop. Biol., 1972, 18, n°1, 47-60.
- 33 - HALL B.K. :
Immobilization and cartilage transformation into bone in the embryonic chick.
Anat. Rec., 1972, 173, n°4, 391-403.
- 34 - HAMMAR S.P., MOTTET N.K. :
Tetrazolium salt and electron microscopic studies of cellular degeneration and necrosis in the interdigital areas of the developing chick limb.
J. Cell. Sci., 1971, 8, n°1, 229-251.
- 35 - HINCHIFFE J.R. :
Experimental modification of patterns of cell death and chondrogenesis in insulin-induced micromelia of the developing chick limb.
Teratology, 1974, 9, n°3, 263-273.
- 36 - JORQUERA B., PUGIN E., :
Sur le comportement du mésoderme et de l'ectoderme du bourgeon du membre dans les échanges entre poulet et rat.
C.R. Acad. Sci., D, 1971, 272, n°11, 1522-1525.

37 - KELLEY R.O. :

Fine structure of the apical rim mesenchyme complex during limb morphogenesis in man.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1973, 29, n°1, 117-131.

38 - KELLEY R.O. :

Ultrastructural features of chondrogenesis in the human hand plate, a cytochemical and autoradiographic study.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1975, 35, n°2, 387-401.

39 - KELLEY R.O., FALLON J.F. :

Ultrastructural analysis of the apical ectodermal ridge during vertebrate limb morphogenesis. I°. The human forelimb with special reference to gap junctions.

Develop. Bid., 1976, 51, n°2, 241-256.

40 - KIENY M. :

Rôle inducteur du mésenchyme dans la différenciation précoce du bourgeon de membre chez l'embryon de poulet.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1960, 8, 457-467.

41 - KIENY M. :

Variation de la capacité inductrice du mésoderme et de la compétence de l'ectoderme au cours de l'induction primaire du bourgeon de membre chez l'embryon de poulet.

Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp. 1968, 57, 401-418.

42 - KIENY M. :

Sur le rôle du mésoderme somitique dans la différenciation de la patte de l'embryon de poulet

C.R. Acad. Sci. Ser., D, 1970, 270, 2009-2011.

43 - KIENY M. :

Les phases d'activité morphogène du mésoderme somato pleural pendant le développement précoce du membre chez l'embryon de poulet

Ann. Embr. Morph., 1971, 4, 281-298.

44 - KIENY M. :

Analyse en culture in vitro du déroulement de la nécrose morphogénèse interdigitale dans le pied de l'embryon de poulet.

C.R. Acad. Sc., D, 1973, 276, 2835-2838.

45 - KIENY M. :

Effets de la vinblastine sur la morphogénèse du pied de l'embryon de poulet. Aspects histologiques.

J. Embryol. Exp. Morph., 1975, 34, n°3, p.609-632.

46 - KIENY M, FOUVET B. :

Innervation et morphogénèse de la patte chez l'embryon de poulet. II : Anomalies consécutives à l'excision d'un tronçon de tube neural à deux jours d'incubation.

Arch. Anat. Micr. Morph. Exp., 1974, 63, n°3, 281-298.

47 - KIENY M., MAUGER A., SENDEL P. :

Early regionalization of the somitic mesoderm as studied by the development of the axial skeleton of the chick embryo.

Develop. Biol., 1972, 28, n°1, 142-161.

48 - KIENY M., PAUTOU M.P., MUGNIER J. :

Effets de la vinblastine sur la morphogénèse du pied de l'embryon de poulet.

C.R. Acad. Sc., D, 1973, 277, 1373-1376.

49 - KIENY M., SENDEL P. :

Effet de la cytochalasine B sur la nécrose morphogène interdigitale dans le pied de l'embryon de poulet.

C.R. Acad. Sc., D, 1973, 276, 3199-3202.

50 - KIENY M., SENDEL P. :

La nécrose morphogène interdigitale chez l'embryon de poulet : effet de la cytochalasine B.

Ann. Biol., 1974, 13, n°1-2, 57-68.

- 51 - KIENY M., SENDEL P., PAUTOU M.P. :
Nécrose morphogène et phagocytose étudiée dans le pied de
l'embryon de poulet par la microscopie électronique à balayage.
C.R. Acad. Sci., D, 1973, 277, 581-584.
- 52 - LASH J.W., SAXEN L. :
Effect of thalidomide on human embryonic tissues.
Nature, 1971, 232, n° 5313, 634-635.
- 53 - LEWIS W.H. :
Development of arm in man.
Amer. J. Anat., 1902, 1, 145-184.
- 54 - LLOYD J.B. :
Lysosomes and congenital malformations.
Biochim. J., 1969, 115, n°5, 32-34.
- 55 - MACCABE J.A., ERRICK J., SAUNDERS J.W. Jr. :
Ectodermal control of the dorsoventral axis in the leg bud
of the chick embryo.
Develop. Biol., 1974, 39, n°1, 69-82.
- 56 - MACCABE J.A., PARKER B.W. :
The in vitro maintenance of the apical ectodermal ridge of the
chick embryo wing bud. An assay for polarizing activity.
Develop. Biol., 1975, 45, n°2, 349-357.
- 57 - MACCABE J.A., PARKER B.W. :
Polarizing activity in the developing limb of the syrian
hamster.
J. Exper. Zool., 1976, 195, n°2, 311-317.
- 58 - Mc. MAHON D. :
Chemical messengers in development : a hypothesis science.
1974, 185, n° 4156, 1012-1021.

- 59 - MATHUR J.K., GOELS S.C. :
Patterns of chondrogenesis and calcification in the developing limb of the lizard, *calotes versicolor*.
J. Morphol., 1976, 149, n°3, 401-419.
- 60 - MEKERTA S. :
Syndrome de dysmélie croisée avec hypoplasie mandibulaire où pourrait être impliquée la théophylline.
Thèse, Lyon, 1975.
- 61 - MILAIRE J. :
Aspects of limb morphogenesis in Mammals. In : Organogenesis, De Haan et Ursprung ed., 1965, New-York, Holt, Rinehart and Winston ed., 283-300.
- 62 - MILAIRE J. :
Etude histo-chimique des premiers stades de la génèse des membres chez le poulet (stade 13 à 19).
Arch. Biol., 1967, 78, 289-346.
- 63 - MILAIRE J. :
Indices d'une participation morphogène de l'épiblaste au cours du développement des membres de mammifères.
Arch. Biol., 1973, 84, n°1, 87-114.
- 64 - MILAIRE J. :
La morphogénèse des membres.
Bull. Acad. R. Méd., 1974, 129, n°5, 341-361.
- 65 - MILAIRE J., MULNARD J. :
Le rôle de l'épiblaste dans la chondrogénèse du bourgeon de membre chez la souris.
J. Embryol. Exp. Morph., 1968, 20, 215-236.
- 66 - MITROVIC D. :
La nécrose physiologique dans le mésenchysme articulaire des embryons de rat et de poulet.
C.R. Acad. Sci., D, 1971, 273, n°6, 642-645.

67 - MITROVIC D. :

Régression des fentes articulaires normalement constituées
chez l'embryon de poulet paralysé.

C.R. Acad. Sci., 1972, 274, n°2, 288-291.

68 - MITROVIC D. :

Présence de cellules dégénérées dans la cavité articulaire en
développement chez l'embryon de poulet.

C.R. Acad. Sci., D, 1972, 275, n°25, 2941-2944.

69 - MOORE K.L. :

The vulnerable embryo : causes of malformation in man.

Manitoba Med. Rev., 1963, 43, n°306.

70 - MOORE K.L. :

L'être humain en développement. Embryologie orientée vers la
clinique.

Trad. Franc., Paris, Vigot, 1974, 374 p.

71 - MORIN A., NEIDHARDT J.H. :

Les monstres doubles. Essai nosologique et caractères anatomiques.

Med. Infant., 1975, 82, n°5, 625-644.

72 - NEUBERT D., RAUTENBERG M. :

Activity of nuclear DNA dependant RNA polymerases in mouse limb
buds differentiating in vivo or in organ culture.

Z. (Hoppe-Seyler's) physiol. Chem., 1976, 357, n°11, 1623-1635.

73 - OLIVIER G.P. :

Formation du squelette des membres chez l'homme.

Vigot, Paris, 1962.

74 - OLIVIER G.P. :

Anatomie antropologique.

Vigot, Paris, 1965.

75 - O'RAHILLY R. :

Developmental stages in human embryos, including a survey of the Carnegie collection. Part. A : Embryos of the first weeks (stage 1 to 9).

Washington, D.C. Carnegie institution of Washington, (publication 631), 1973 b.

76 - O'RAHILLY R., GARDNER E. :

The initial appearance of ossification in staged human embryos. Amer. J. Anat., 1972, 134, n°3, 291-308.

77 - O'RAHILLY R., GARDNER E. :

The timing and sequence of events in the development of the limbs in the human embryo.

Anat. and Embryol., 1975, 148, n°1, 1-23.

78 - O'RAHILLY R., GARDNER E., GRAY D.J. :

The ectoderme thickening and ridge in the limb of staged human embryos.

J. Embryol. Exp. Morph., 1956, 4, 254-264.

79 - PACIFICI M., MOLINARO M. :

Interaction of concanavalin A with plasma membrane during differentiation of myoblasts in culture.

Boll. Zool., 1975, 42, n°2-3, 243-250.

80 - PATTEN B.M. :

Human embryology.

The blakiston Cie ed., New-York, Torento, 1962, 4° édition, 798p.

81 - PAUTOU M.P. :

Rôle déterminant du mésoderme dans la différenciation spécifique de la patte de l'oiseau.

Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp., 1968, 57, 311-328.

82 - PAUTOU M.P. :

L'activité inductrice morphogène émanant de l'ectoderme apical du bourgeon de patte, chez les oiseaux, n'a pas de qualification spécifique.

C.R. Acad. Sci., D, 1972, 275, 1071-1074.

83 - PAUTOU M.P. :

Analyse de la morphogénèse du pied des oiseaux à l'aide de mélanges cellulaires interspécifiques. I : Etude morphologique.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1973, 29, n°1, 175-196.

84 - PAUTOU M.P. :

Evolution comparée de la nécrose morphogène interdigitale dans le pied de l'embryon de poulet et du canard.

C.R. Acad. Sci., D, 1974, 278, 2209-2212.

85 - PAUTOU M.P. :

Morphogénèse de l'autopode chez l'embryon de poulet.

J. Embryol. Exp. Morphol., 1975, 34, n°2, 511-529.

86 - PAUTOU M.P. :

La morphogénèse du pied de l'embryon de poulet étudiée à l'aide de malformations provoquées par le vert Janus.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1976, 35, n°3, 649-665.

87 - PAUTOU M.P., KIENY M. :

Interaction ectomésodermique dans l'établissement de la polarité dorso ventrale du pied de l'embryon de poulet.

C.R. Acad. Sci., D, 1973, n°277, 1225-1228.

88 - PENNY PACKER J.P., GOETINCK P.F. :

Biochemical and ultrastructural studies of collagen and proteochondroitin sulfate in normal and nanomelic cartilage.

Develop. Biol., 1976, 50, n°1, 35-47.

89 - PINOT M. :

Le rôle du mésoderme somitique dans la morphogénèse précoce des membres de l'embryon de poulet.

J. Embryol. Exp. Morph., 1970, 23, 109-151.

90 - POIRIER J. :

Embryologie humaine.

Paris, éd. Maloine, 1973.

91 - RAHMANI T.M.Z. :

Morphogenesis of the rudimentary hind limb of the Glass Snake (*Ophisaurus apodus* Pallas).

J. Embryol. Exper. Morphol., 1974, 32, 431-443.

92 - RAYNAUD A. :

Culture in vitro de tronçons de corps de jeunes embryons de reptiles. Expérience d'ablation et de greffes de somites.

C.R. Acad., Sci., D, 1972, 275, n°11, 1171-1174.

93 - RAYNAUD A. :

Données embryologiques sur la rudimentation des membres chez les reptiles.

Bull. Soc. Hist. Nat., 1974, 110, n°1-2, 26-40.

94 - RAYNAUD A., PIEAU C., RENOUS S., et al. :

Sur l'innervation des membres antérieurs rudimentaires chez les embryons de reptiles serpentiformes.

C.R. Acad. Sci., D, 1976, 282, n°1, 105-107.

95 - RAYNAUD A., VASSE J. :

Sur l'activité de l'épiblaste et du mésoblaste au cours des premiers stades de formation des membres chez l'embryon d'orvet et de lézard vert.

Etude histologique et autoradiographique.

C.R. Acad. Sci., D, 1970, 271, n°21, 1908-1911.

- 96 - RIPLEY K.L., PROUINE R.R. :
Neural correlates of embryonic motility in the chick.
Brain. Res., 1972, 45, n°1, 127-134.
- 97 - ROSENQUIST G.C. :
The origin and movement of the limb bud epithelium and mesenchyme in the chick as determined by radio autographic mapping.
J. Embryol. Exper. Morphol., 1971, 25, n°1, 85-96.
- 98 - ROTH M. :
The role of nerves in the developing vertebrate limb : a teratogenic plea for reevaluation.
Folio morphol., 1975, 23, n°4, 357-374.
- 99 - ROTH M. :
Teratogenic micromelia in the chick embryo : osteoavasculoneural macrorelations.
Folio Morphol., 1975, 23, n°9, 236-246.
- 100 - ROTH M. :
Die experimentelle skeletteratogenese. Eine Störung des relativen osteoneuralen Wachstums.
Morphol. (Gegenbaurs) Jb., 1976, 122, n°5, 686-730.
- 101 - RUBIN L., SAUNDERS J.W. Jr :
Ectodermal mesodermal interactions in the growth of limb buds in the chick embryo : Constancy and temporal limits of the ectodermal induction.
Devl. Biol., 1972, 28, 94-112.
- 102 - SALZGEBER B. :
Etude sur la génèse des malformations des parties distales des membres chez l'embryon de poulet (adactylie, h mim lie).
C.R. Acad. Sci., D, 1976, 283, n°10, 1241-1244.

103 - SAUNDERS J.W. :

The proximodistal sequence of origin of the parts of the chick wing and the role of the ectoderm.

J. Exp. Zool., 1948, 108, 363-404.

104 - SAUNDERS J.W. :

Control of growth patterns in limb development : In : C.H. Frantz ed. : Normal and abnormal Embryological development. Washington, National Research Council, 1967, 16-26.

105 - SCHWEICHEL, NOACK M. :

Die Morphologie und Bedeutung der physiologischen Zellnekrosen während der Handentwicklung bei Rattenföten. In : Verhandlungen der anatomischer Gesellschaft.

VEB.G. Fischer. Verlag. Jena., 1971, 287-296.

106 - SEARLS R.L. :

Segregation of cells that differentiated without cell movement a single precursor population.

Exper. Cell. Res., 1971, 64, n°1, 163-169.

107 - SEEGMILLER R.E., OVERMAN D.O., RUNNER M.N. :

Histological and fine structural changes during chondrogenesis in micromelia induced by Gaminonicotinamide.

Develop. Biol., 1972, 28, n°4, 555-572.

108 - SEICHERT V., RYCHTER Z. :

Vascularization of the developing anterior limb of the chick embryo.

Folio Morphol., 1971, 19, n°4, 367-377.

109 - SEICHERT V., RYCHTER Z. :

Vascularization of the developing anterior limb of the chick embryo. II : Differentiation of vascular bed and its significance for the location of morphogenetic processes inside the limb bud.

Folio Morphol., 1972, 20, n°4, 352-361.

- 110 - SENDEL Ph. :
Feather pattern development. Reprinted from cell patterning.
Ciba Foundation Symp., 29, 1975, Amsterdam.
- 111 - SENDEL Ph., KIENY-SENDEL M., MAUGER-GIRARD A., et Al. :
Morphogénèse des membres et du tégument des vertébrés.
C.R. DGRST, 30 Novembre 1976, 1-15.
- 112 - SENDEL Ph., KIENY M.; PAUTOU M.P. :
Etude des mécanismes de la nécrose au cours de la différen-
ciation du membre des vertébrés supérieurs.
DGRST, 1973, 1-19.
- 113 - SLACK J.M.W. :
Determination of polarity in the amphibian limb.
Nature, 1976, 261, n°5555, 44-46.
- 114 - SLEDGE C.B. :
Some morphologic and experimental aspects of limb development.
Clin. ortho., 1966, 44, 241-264.
- 115 - SMITH A.R., WOLPERT L. :
Nerves and angiogenesis in amphibian limb regeneration.
Nature, 1975, 257, n°5523, 224-225.
- 116 - STREETER G.L. :
Developmental horizons in human embryos. Description of age
group XIII, embryos of 4 or 5 millimeters long, and age group
XIV, period of identification of the lens vesicle.
Contr. Embryol., Carneg. Instn., 1945, 31, 27.
- 117 - STREETER G.L. :
Developmental horizons in human embryos. Description of age
groups XV, XVI, XVII, and XVIII.
Contr. Embryol., Carneg. Instn., 1948, 32, 133-203.

118 - STREETER G.L. :

Developmental horizons in human embryos. Age groupe II to XXIII.

Embryology reprints, 1951, vol.2, Carneg Instn, Washington.

119 - STURDEE A., CONNOCK M. :

The embryonic limb bud of the vrodle morphological studies of the apex.

Differentiation, 1975, 3, n°1-3, 43-49.

120 - SUMMERBELL D. :

A descriptive study of the rate of elongation and differentiation of the skeleton of the developing chick wing.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1976, 35, n°2, 241-260.

121 - SUMMERBELL D., LEWIS J.H. :

Time, place and positional value in the chick limb bud.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1975, 33, 621-643.

122 - SUMMERBELL D., LEWIS J.H., WOLPERT L. :

Positional information in chick limb morphogenesis.

Nature, 1973, 244, n°24.

123 - SUMMERBELL D., WOLPERT L. :

Precision of development in chick limb morphogenesis.

Nature, 1973, 244, n° 5413.

124 - TICKLE C., SUMMERBELL D., WOLPERT L. :

Positional signalling and spécification of digits in chick limb morphogenesis.

Nature, 1975, 254, n°5497, 199-202.

125 - URSPRUNG H. :

Recent advances in developmental biology. Birth defect origin.

Article Ser., 1969, 5, n°1, 5-9.

126 - VASSE J. :

Etudes expérimentales sur le rôle des somites au cours des premiers stades du développement du membre antérieur chez l'embryon de Chelonien *Emys orbicularis* L.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1974, 32, n°2, 417-430.

127 - VASSE J., GASC J.P., RENOUS-LECURU S. :

Les membres rudimentaires chez l'adulte et chez l'embryon de *Scelotes Brevipes* Hewitt.

Ann. Embryo. Morphol., 1974, 7, n°4, 417-424.

128 - VASSE J., PIEAU C. :

Les premiers stades de la formation de l'ébauche de membre antérieur chez l'embryon de tortue mauresque.

Ann. Embryol. Morphol., 1970, 3, 399-409.

129 - VASSE J., RAYNAUD A. :

Evolution de l'activité des constituants épiblastiques et mésoblastiques de l'ébauche des membres de jeunes embryons de lézard vert étudiée au moyen de la Thymidine et de l'uridine tritiées.

C.R. Acad. Sci., D, 1971, 272, n°13, 1799-1801.

130 - WEBSTER D.A., GROSS J. :

Studies on possible mechanisms of programmed cell death in the embryo.

Develop. Bid., 1970, 22, n°1, 157-184.

131 - YASUDA Y. :

Differentiation of human limbs buds in vitro.

Anat. Rec., 1973, 175, n°3, 561-579.

132 - YASUDA M. :

Pathogenesis of preaxial polydactyly of the hand in human embryos.

J. Embryol. Exper. Morphol., 1975, n°3, 745-756.

133 - ZWILLING E. :

Limb morphogenesis.

Advance morph., 1961, .1, 301-330.

134 - ZWILLING E. :

Abnormal morphogenesis in limb development. In : C.A. Swinyard
ed. Limb development and deformity. Problems of evaluation
and rehabilitation.

Spring field Ill. C.C., Thomas, 1969, 100-198.

BIBLIOGRAPHIE

- 135 - ABRUZZO M.A., ERICKSON R.P. :
A new syndrome of cleft palate associated with coloboma,
hypospadias deafness, short stature and radial synostosis.
J. Med. Genet., 1977, 14, n°1, 76-80
- 136 - ADAMS F.H., OLIVER C.P. :
Hereditary deformities in man due to arrested development.
J. Hered., 1945, 36, 3-7.
- 137 - ALFIERI A., ALU C., CECCARINI M. :
Dysostose craniofaciale héréditaire et syndactylie.
J. Genet. Hum., 1968, 16, n°314, 1-14.
- 138 - ANDREY J. :
Cadre, nomenclature et classification des ectromélies.
Paris, thèse dactylo.- 1964, 126 p..
- 139 - APPELT H., GERKEN H., LENZ W. :
Tetraphocomélie mit Lippenkiefer, Gaumenspalte und Clitoris-
hypertrophie. Ein Syndrom.
Paediat. Paedol., 1966, 2, 119-124.

- 140 - ATASU M. :
Hereditary index finger polydactyly : phenotypic, radiological,
dermatoglyphic and genetic findings in a large family.
J. Med. Genet., 1976, 13, 469-476.
- 141 - BAKER C.I., RUDOLPH A.L. :
Brides congénitales et amputations intrautérines.
Ann. J. Dis. Child., 1971, 121, n°5, 393-400.
- 142 - BANDI S.K. :
Congenital malformations.
Indian J. Pediat. , 1972, 39, n° 288, 24-30.
- 143 - BANKI Z. :
Kombination erblicher Gelenk-und Knochenanomalien an der Hand.
Zwei neue Roentgenzeichen.
Fortschr. Roentgenstr. 1965, 103, 598-604.
- 144 - BARSKY A.J. :
Congenital anomalies of the hand.
J. Bone and Joint surg., 1951, 33 (A), 35-64.
- 145 - BARSKY A.J. :
Macroductyly.
J. Bone and Joint surg., 1967, 49 (A), 1255-1266.
- 146 - BARSKY A.J. :
The upper extremity. The lower extremity. Both in J.C. Mustarde
Ed.: Plastic Surgery in infancy and childhood,
Edinburg, 1971, 463-509.
- 147 - BASS H.N. :
Familial absence of middle phalanges with nail dysplasia :
a new syndrome.
Pediatrics, 1968, 42, 318-323.

- 148 - de BEAUMONT G. :
Guide des vertébrés fossiles.
Les guides du naturaliste. Delachaux et Niestlé éd., 1973, 485p.
- 149 - BECKMANN K., WIDLUNG L. :
On the inheritance of poly and syndactylies in man.
Acta. Genet. Med. Gen., 1962, 11, 43-54.
- 150 - BELL J. :
On brachydactyly and symphalangism. In Penrose L.S. : the
treasury of human inheritance.
Cambridge university Press, ed. Londres, 1951, 5, part.1, 1-31.
- 151 - BIEMOND A. :
Brachydactylie, nystagmus en cerebellaire ataxie als familiar
Syndrom.
Nederl. T. Geneesk., 1934, 78, n°1423.
- 152 - BIRCH-JENSEN A. :
Congenital deformities of the upper extremities.
1949, Copenhagen.
- 153 - BORSELLI :
Malformations congénitales par brides amniotiques (amputations,
brides, syndactylies).
Minerva pediat., 1972, 24, n°8, 327-339.
- 154 : BROCA P :
Instructions générales sur les recherches anthropologiques sur
le vivant.
Paris, 1879, Masson éd.
- 155 : BRUG E. :
A case of familiar hereditary malformation of both hands.
Händchirurgie, 1975, 7, n°3, 125-128.

156 - BURTCH R.L. :

Nomenclature for congenital skeletal limb deficiencies, a review of the FRANZ and O'RAHILLY classification.
Artificial. Limb, 1966, 1, 10, 24.

157 - BURTON B.K., HAUSER L., NADLER H.L. :

Congenital scalp defects with distal limb anomalies. Report of a family.
J. Med. Genet., 1976, 13, 466-468.

158 - CAFFEY J. :

Chondroectodermal dysplasia (Ellis van Creveld syndrome).
Report of three cases.
Am. J. Roentgenol., 1952, 68, 875.

159 - CARPENTER G. :

Case of acrocephaly with other congenital malformations.
Proc. Roy. Soc. Med., 1909, 2, 45-53, 199-201.

160 - CARTER C.O. :

Une enquête sur les malformations congénitales.
Sem. Hop. Paris, déc. 1967, suppl. n°36, 14-24.

161 - CHAMBON A., DAVID M., LAURENT C., PLAUCHU H. :

La triploïdie chez l'enfant, bilan des données concernant le génotype et la pathogénie.
Pédiatrie, 1975, 30, n°4, 371-390.

162 - CHEMKE J., GRAFF G., HURWITZ N. et al.:

Le syndrome des brides amniotiques.
Obstet. and Gynec., 1973, 41, n°3, 332-336.

163 - CHRISTIAN J.C., CHO K.S., FRANKEN G.A. :

Dominant preaxial brachydactyly with hallux varus and thumb abduction.
Amer. J. Hum. Genet., 1972, 24, n°6, 694-701.

- 164 - CHRISTIAN J.C., FRANKEN E.A., LINDEMAN J.P. et al.:
A dominant syndrom of metacarpal and metatarsal asymmetry
with tarsal and carpal fusions, syndactyly, articular dys-
plasie and platyspondyly..
Clin. Genet., 1975, 8, n°1, 75-80.
- 165 - COHEN M.M., DAVIDSON R.G. :
An inherited pericentric chromosomal inversion (46, inv3 (p-q+))
associated with skeletal anomalies.
J. Pediatrics, 1971, 79, n°3, 456-462.
- 166 - CORBERAND J., DUTAU G., DELSOL G. :
Thrombopénie amégacaryocytaire congénitale avec aplasie radiale.
Arch. Fces Péd., 1975, 32, n°6, 588.
- 167 - CORNER G.W. :
In : Congenital malformations, first int. conference.
Ed. Fishbein, Lippincolt, Philadelphie, 1961, 7.
- 168 - COUTENS P. :
Contribution à l'étude de la maladie amniotique. A propos
de deux observations.
Thèse Toulouse, 1959, n°64.
- 169 - DAVID T.J. :
Dominant ectrodactyly and possible germinal mosaicism.
J. Med. Genet., 1972, 9, n°3, 316-320.
- 170 - DAVID T.J., BURWOOD R.L. :
The nature and inheritance of KIRNER's deformity.
J. Med. Genet., 1972, 9, 430-433.
- 171 - DAVID M., CHAMBON A., LAURENTC., PLAUCHU H. :
La triploïdie chez l'enfant. Etude du phénotype.
Pédiatrie, 1975, 30, n°3, 181-198.

- 172 - DELLENBACH P., MULLER P., PHILIPPE E. :
Les anomalies des membranes de l'oeuf.
EMC. OBS. A10, 1971, 5072.
- 173 - DUHAMEL B., HAEGEL P. :
Destructions secondaires.
Masson édit., Paris, 1966.
- 174 - DUHAMEL B., HAEGEL P., PAGES R. :
Morphogénèse pathologique. Des monstruosités aux malformations :
Masson, Paris, 1966, 307 p..
- 175 - EDELSON P.J. :
Brachydactyly type A2 in an american negro family.
Clinical Genetics, 1972, 3, 59.
- 176 - EL-HAZMI M.A.F., PICKEN J.M. :
The frequence of middle phalangeal hair in Saudi-Arabia.
Amer. J. Phys. Anthropol. 1976, 44, n°2, 245-246.
- 177 - ELLIS R.W.B., VAN CREVELD S. :
A syndrome characterized by ectodermal dysplasia, polydactyly,
chondrodysplasia and congenital morbus cordis.
Arch. Dis.Childh., 1940, 15-65.
- 178 - ELMORE S., CAUTRELL W. :
MAFFUCI's syndrome.
J. Bone Joint Surg., 1966, 48 (A), n°8, 1607-1613.
- 179 - EMERIT I., VERNANT P., CORONE P., et al. :
Malformations extracardiaques associées à des cardiopathies
congénitales (étude statistique portant sur 1000 cas).
Acta. Genet. Med. Gen., 1967, 16, 27-51.

- 180 - First conference of the clinical delineation of birth defects.
Birth defects origin. III : Limb malformations.
Art. Ser., 1969, 5, n°3, 234 p.
- 181 - FONTAINE G., FARRIAUX J.P., DELATTRE P. :
Une observation familiale du syndrome ectrodactylie et
dysostose mandibulofaciale.
J. Genet. Hum., 1974, 22, n°4, 289-307.
- 182 - FRANCESCHETTI A., KLEIN D., BROCHER J.E.W. :
La dysostose mandibulofaciale dans le cadre des syndromes
du premier arc branchial.
Schw. Med. Wschr., 1959, 89, 478-489.
- 183 - FRANCOIS J. :
Le syndrome de BARDET-BIEDL. L'hérédité en ophtalmologie.
Bull. Soc. Belge. Ophtalm., 1958, 118, 287-289.
- 184 - FRANCOIS R. :
Les enfants de mère diabétique.
Pédiatrie, 1955, 10, 623-642.
- 185 - FRANTZ C.H., O'RAHILLY R. :
Congenital skeletal limb dificiencies.
J. Bone Joint Surg., 1961, 46 (A), 1202.
- 186 - FRASER F.C., MAC KUSICK V.A. :
Congenital malformations. In : Proceedings of the third
international conference.
The Hague, 7-13 sept. 1969, Excerpta medica, 1970, 449 p..
- 187 - FRAZIER J.M. :
A note on race specific congénital malformation rates.
Amer. J. Obst. and Gyn., 1960, 80, 184-185.

- 188 - FREEMAN M.V.R., WILLIAMS D.W., SCHIMKE R.N. :
The Roberts syndrome.
Clinical Genetics, 1974, 5, n°1, 1.
- 189 - FREIRE MAIA N. :
A heterozygote expression of a recessive gene ?
Hum.Hered. 1975, 25, n°4, 302-304.
- 190 - FREIRE MAIA N., FREIRE MAIA A. :
Malformations of the extremities Letters to the Editor.
Lancet, 1967, n°7511, V, 11, 367.
- 191 - FREIRE MAIA N., FREIRE MAIA A., SCHULL W.J. :
Genetics of acheiropodia (the handless and footless families
of Brazil).
IX° genetic counseling. Hum.Hered., 1975, 25, n°4, 329-336.
- 192 - FREZAL J. :
1 : Génétique, 2 : Maladies du métabolisme, 3 : Embryopathies.
Paris, Flammarion éd., 1971, 168 p..
- 193 - FRIAS J.L., GUTTEREY E.G., FELMAN A.H. :
Growth deficiency, facial dysmorphogenesis and brachydactyly.
A new syndrom.
Exc. med. inter. Congr. Ser., 1975, n°340, 30-33.
- 194 - FUHRMANN W.G., STEFFENS C., ROMPE U. :
Dominant erbliche doppelstertige Dysplasie and Synostose des
Ellenbogengelenks mit symmetrischer Brachymesophalangie und
Brachymetakarpie sowie Synostosen in Finger-, Hand-, und
Fusswurzelbereich.
Humangenetik, 1966, 3, 64-75.
- 195 - GEOFFROY de St HILAIRE I. :
Philosophie anatomique, tome II.
Paris 1823.

- 196 - GEOFFROY de St HILAIRE I. :
Monstres ectroméliens. Histoire générale et particulière
des anomalies de l'organisme de l'homme, tome II.
1835, Baillière éd. Paris.
- 197 - GIROUD A. :
Les malformations congénitales et leurs causes.
Biol. Méd., 1955, 44, n°5, 524-609.
- 198 - GIROUD A., LE LIEVRE :
Eléments d'embryologie.
2° édition, Paris, Le François éd., 1969, 347 p..
- 199 - GIROUX A., TUCHMANN-DUPLESSIS H. :
Malformations congénitales. Rôle des facteurs exogènes.
Path. Biol., 1962, 10, 119.
- 200 - GIROUX A., TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L. :
Influence de la thalidomide sur le développement foetal.
Bull. Acad. Nat. Méd., 1962, 146, 343.
- 201 - GOEMINNE L., AGNESSENS A., KUNNEN M. :
Perodactylia or apical dystrophy : Brachydactylia caused by
hypophalangiom II, V, with bifid telephalangism I, in five
generations.
T. Geneesk, 1970, 26, 9, 469-472.
- 202 - GOLTZ R.W., PETERSON W.C., GORLIN R.J. et al.:
Focal dermal hypoplasia.
Arch. Derm., 1962, 86, n°708.
- 203 - GOODMAN R.M., KATZNELSON M.B.M., MANOR E. :
Camptodactyly : occurrence in two new genetic syndromes and
its relationship to other syndromes.
J. Med. Gen., 1972, 9, 203-212.

- 204 - GORLIN R.J., MESKIN L.H., St GEME J.W. :
Oculodentodigital dysplasia.
J. Pédiat., 1963, 63, 69-75.
- 205 - GORLIN R.J., SCHLORF R.A, PAPARELLA M.M. :
Cleft palate, stapes fixation and oligodontia. The clinical
delineation of birth defects. XI.
orofacial structures, Baltimore, 1971, 87.
- 206 - GRASSE P.P. :
Traité de zoologie : Vertébrés, Généralités, Anatomie systé-
matique, Biologie, Embryologie topographique, Anatomie com-
parative.
- 207 - GREBE H. :
Contribution du diagnostic différentiel du syndrome de BARDET-
BIEDL.
J. Genet. hum., 1953, 2, 127-144.
- 208 - GREBE H. :
Chondrodysplasie.
Inst. Greg. Mendel., 1955, 300-303.
- 209 - GREPPO H. :
La tératologie à travers quatre siècles de gravure et de
peinture: 1500-1900.
Thèse Lyon, 1976.
- 210 - GROSSE F.R., PANDEL C., WIEDEMANN H.R. :
The tetraphocomelia, cleft palate syndrome. Description of
a new case.
Humangenetik, 1975, 28, n°4, 353-356.
- 211 - HAEGEL P. :
Considérations sur la maladie amniotique.
Thèse, Paris, 1963.

212 - HANDFORTH J.R. :

Polydactylism of the hand in Southern Chinese.

Anat. Rec., 1950, 106, 119-125.

213 - HANHART E. :

Über die Kombination von Peromelie mit Mikrognathie, ein neues Syndrom beim Menschen, entsprechend der Akroteriasis congenita von Wriedt und Mohr beim Rindh.

Arch. Klaus Stift Vererbungsforsch, 1950, 25, 531-543.

214 - HANISSIAN A.S., FUSTE F., HAYES W.T. et al. :

Moebius syndrome in twins.

Am. J. Dis. Child., 1970, 120, 472-475.

215 - HEIKEL H.V.A. : Aplasia and hypoplasia of the radius.

Acta. Orthop. Scand., 1969, 39, 1-55.

216 - HENKEL L., WILLERT H.G. : Dysmelia. A classification and a pattern of malformation in a group of congenital defects of the limbs.

J. Bone Joint Surg., 1969, 51 (B), 399-414.

217 - HERMIER M., LECLERCQ F., DUC H., et al.:

Le nanisme intra-utérin avec débilité mentale et malformations dans le cadre de l'embryofoetopathie alcoolique. A propos de quatre cas.

Pédiatrie, 1976, 31, n°8, 749-762.

218 - HOLMES L.B., BORDEN I.V.S. :

Phocomelia, flexion deformities and absent thumbs. A new hereditary upper limb malformation.

Pediatrics, 1974, 54, n°4, 461.

219 - HOLT M., ORAM S. :

Familial heart disease with skeletal malformations.

Brit. heart. J., 1960, 22, 236.

- 220 - JEUNE M., BERAUD C., CARRON R. :
Polychondrodystrophie avec blocage thoracique d'évolution fatale.
Pédiatrie, 1954, 9, 390.
- 221 - KNIEST W. :
Zur Abgrenzung der Dysostosis Enchondralis von der Chondrodystrophie.
Z. Kinderheilk, 1952, 43, 633-640.
- 222 - KUCHERIA K., BHARGAVA S.K., BAMEZAI R. :
A familial Tetraphocomelia syndrome involving limb deformities, cleft lip, cleft palate and associated anomalies. A new syndrome.
Human Genetics, 1976, 33, n°3, 323-326.
- 223 - KUKN O., THENIUS E. :
Le monde animal. Tome V. Origine des tétrapodes. 243-250.
- 224 - LAMY M., MAROTEAUX P. :
Le nanisme diastrophique.
Press. méd., 1960, 68, 1977-1980.
- 225 - LAMY M., MAROTEAUX P. :
The genetic study of limb malformations. In : C.A. Swinyard ed. : Limb development and deformity. Problems of evaluation and rehabilitation.
CC. Thomas, 1969, 170-174.
- 226 - LAMY M., MAROTEAUX P., FREZAL J. :
La descendance des alcooliques.
La vie médicale, 1957, 38, 447.
- 227 - LANGMAN J. :
Embryologie médicale. Développement humain, normal et pathologique.
Masson éd., 1972, 139-151.

- 228 - LAPIDUS P.W., GUIDOTTI F.P., COLETTI C.J. :
Triphalangeal thumb.
Surg. Gynec. and Obst., 1943, 77, 178-186.
- 229 - LARSEN L.J., SCHOTTSTAEDT E.R., BOST F.C. :
Multiple congenital dislocations associated with characteristic
facial abnormality.
J. Pédiat., 1950, 37, 574-581.
- 230 - LAUDER I., ELLIS H.A., ASHCROFT T. et al.:
Achondrogenesis type IA familial sub variant ?
Arch . Dis. Childh., 1976, 51, n°7, 550-557.
- 231 - LAUSECKER CH., WITHOFS L., RITZ N., et al.:
A propos du syndrome dit "d'alcoolisme foetal".
Pédiatrie, 1976, 31, n°8, 741-747.
- 232 - LAURENT C., COTTON J.B., NIVELON A., et al.:
Déletion partielle du bras long d'un chromosome du groupe D :
(13-15) Dq-.
Ann. Genet., 1967, 10, 25-31.
- 233 - LAURENT J.L. :
Les morphodysplasies (ou malformations d'organes).
Rev. Prat., 1974, 24, 39, 3431-3441.
- 234 - LEGAY J.M., HEITZMANN A. :
De l'évolution de quelques caractères de la main chez l'homme
pendant sa croissance.
C.R. Acad. Sci., D, 1972, n°275, 2355-2358.
- 235 - LE MAREC B. :
La polydactylie.
Thèse, Rennes, 1969, dactyl., n°775- 141 p.

- 236 - LE MAREC B., COUTEL Y. :
La polydactylie. Maladie ou symptôme ?...
Pédiatrie, 1970, 25, n°7, 735-746.
- 237 - LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R., et al.,
Le phénotype Dr : étude de trois cas de chromosome D en
anneau.
Ann. Genet., 1968, 11, 79.
- 238 - LETTS R.M., CHUDLEY A.E., CUMMING G., et al. :
The upper limb cardiovascular syndrome (Holt Oram Syndrome).
Clin. Orthop. relat. Res., 1976, n°116, 149-154.
- 239 - LEVESQUE M., GARANCE P., STERIN P. :
Malformations congénitales du membre supérieur.
EMC. Radiodiagnostic, II, 31115-A10.
- 240 - LEVY M., SACREZ R., LUCKEL J.C., et al.:
Malformations graves des membres et oligophrénie dans une
famille (avec études chromosomiques).
Ann. Péd., 1972, 19, n°4, 313-320.
- 241 - LIEBENBERG F. :
A pedigree with unusual anomalies of the elbows, wrists and
hands in five generations.
S. Afr. Méd. J., 1973, 47, 745-747.
- 242 - LILIENTFELD A.M. :
Population differences in frequency of malformations at birth.
III° conf. intern. Malf. cong., 1969.
- 243 - MAC ARTHUR J.W., MAC CULLOUGH E. :
Apical dystrophy, an inherited defect of hands and feet.
Hum. Biol., 1932, 4, 179-207.

- 244 - MAC KUSICK V.A. :
Mendelian inheritance in man : Catalogs of autosomal
dominants, autosomal recessives and X-linked phenotypes.
Baltimore, The Johns Hopkins Press., 1966.
- 245 - MAROTEAUX P. :
Chondrodystrophies et ostéodystrophies.
EMC Apl. 14023 A10, 1969.
- 246 - MAROTEAUX P. :
Maladies osseuses de l'enfant.
Flammarion Méd. et Sci., 1974, 473 p..
- 247 - MAROTEAUX P., LAMY M., ROBERT J.M. :
Le nanisme thanatophore.
Press. Méd., 1967, 75, 2519.
- 248 - MAROTEAUX P., MALAMUT G. :
L'acrodysostose.
Press. Méd., 1968, 76, 2186-2192.
- 249 - MAROTEAUX P., SAVART P. :
La dystrophie thoracique asphyxiante. Etude radiologique et
rapports avec le syndrome d'Ellis-Van Creveld.
Ann. Radiol., 1964, 7, 332-338.
- 250 - MAROTEAUX P., WIEDEMANN R., SPRANGER J. :
Essai de classification des dysplasies spondyloepiphysaires.
Simep éd., Lyon, 1969.
- 251 - MILKOVSKA D.T., MIHAILOV C., SLAVOVA R. :
Histogénèse et influence thérapeutique sur le syndrome d'Ehlers
Danlos.
Pédiatrie, 1970, n°7, 747.

- 252 - NEEL J.V. :
A study of major congenital defects in Japanese infants.
Amer J. Hum. Genet., 1958, 10, 398.
- 253 - NIEVERGELD K. :
Positiver Vaterschafts nachwers auf grund erblicher Miss-
bildungen der Extremitaten.
Arch. Klaus. Stift. Vererbungsforsch., 1944, 19, 157.
- 254 - NOACK M. :
Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Akrocephalosyndaktylie
(Apert).
Arch. Kinderheilh., 1959, 160, 168-171.
- 255 - PAPILLON LEAGE Mme, PSAUME J. :
Une malformation héréditaire de la muqueuse buccale :
brides et freins anormaux.
Rev. Stomatol., 1954, 55, n°209.
- 256 - PASHAYAN H.M., CLARKE FRASER F., PRUZANSKY S. :
Variable limb malformation in the Brachmann Cornelia de Lange
syndrome.
New chromosomal and malformation syndromes.
Birth defects, origin., art. ser., 1975, 1115, 147-156.
- 257 - PATTERSON T.J.S. :
Amniotic bands. In : BOURNE G.L. : the human amnion and chorion.
LLOYD-LUKE ed., London, 1962.
- 258 - PENCHASZADEH V.B., DE NEGROTTI T.C. :
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia- clefting (E E C) syndrome.
Dominant inheritance and variable expression.
J. Med. Gen., 1976, 13, 281-284.
- 259 - PERNOT C., HOEFFEL J.C., WORMS A.M. et al. :
Heart and genetic malformations of the hands.
Med. Infant., 1973, 80, n°1, 135-160.

- 260 - PETIT P., BEDOUELLE J. :
Malformations congénitales de la main et des doigts, par trouble de la différenciation ou de la segmentation.
EMC, Apl., 1957, 15202, K10.
- 261 - PETRYK W., PETRYK R. :
Un cas de rare constriction annulaire intra-utérine du fœtus et d'amputation des phalanges, dues à un "taenia" de Simonart. (brides amniotiques).
Polski. Trygodleh, 1969, 24, n °39, 1498-1499.
- 262 - PFEIFFER R.A. :
Dominant erbliche Akrocephalosyndactylie.Z.Kinderheilk.
1964, 90, 301-320.
- 263 - PREUS M., ALEXANDER W.J., FRASER F.C. :
The C. syndrome.
Excepta. Med., internation. Congr. Ser., 1975, n°340, 58-92.
- 264 - Proceeding of the third international conference.
The Hagüe, 7-13 sept. 1969, Excepta Med., 1970, 449 p.
- 265 - PROCOPIIS P.G., TURNER B. :
Mental retardation, abnormal fingers and skeletal anomalies
COFFIN's syndrome.
Am. J. Dis. Child., 1972, 124, n°2, 258-261.
- 266 - RAYMOND P. :
Recherches sur l'étiologie des malformations congénitales des membres.
Thèse, Paris, 1962, 66 p..
- 267 - RENELIER A. :
Contribution à l'étude nosologique des brides (palmures) congénitales multiples.
Thèse, Paris, 1964, 45 p.

- 268 - RETHORE M.O., LARGET-PIET L., ABONYI D., et al. :
Sur quatre cas de trisomie pour le bras court du chromosome 9.
Individualisation d'une nouvelle entité.
Ann. Genet., 1970, 13, n°4, 217-232.
- 269 - RIMOIN D.L., EDGERTON M.T. :
Genetic and clinical heterogeneity in the oral-facial-digital
syndromes.
J. Pediat., 1967, 71, 94-102.
- 270 - ROBERT J.M. :
Histoire naturelle des maladies d'origine génétique.
Rev. Prat., 1974, 24, n°39, 3421-3426.
- 271 - ROBERT J.M., FORESTIER J.F. :
Les principes de l'enquête génétique.
Ann. Biol., 1974, 32, 71.
- 272 - ROGALA E.J., WYNNE-DAVIES R., LITTLEJOHN A. et al. :
Congenital limb anomalies. Frequency and aetiological factors.
J. Med. Genet., 1974, 11, n°3, 221.
- 273 - ROSEGGER H., WENDLER H., NIKA W. :
Erblicher Symphalangismus. Beobachtungen an einem Neugeborenen
und dessen Mutter.
Wein. Klin. Wschr., 1976, 88, n°17, 564-567.
- 274 - ROUX Ch., HORVATH C. :
Facteurs tératogènes en début de grossesse. III° journées
nationales de la Soc. Franç. de Médecine Périnatale. Arnette
ed., Paris, 1974.
- 275 - RUBINSTEIN H.M.: THIEMANN's disease. A brief reminder.
Arthrit and Rheumatism, 1975, 18, n°4, 357-360.
- 276 - RUBINSTEIN J.H., TAYBI H. :
Broad thumbs and toes and facial abnormalities.
Amer J. Dis. Child., 1963, 105, 588-608

- 277 - SAUK J.J., LITT R., ESPIRITU E.E., et al.:
Familial bird-headed dwarfism (SECKEL's syndrome).
J. med. Genet., 1973, 10, 196-198.
- 278 - SELLEM C., ROSENBERG D., CHATELAIN R., et al. :
Le syndrome de WEILL MARCHESANI.
Pédiatrie, 1970, 25, n°7, 771-775.
- 279 - SILVER H.K. :
Asymmetry, short stature and variations in sexual development.
A syndrome of congenital malformations.
Am. J. Dis. Children, 1964, 107, 495.
- 280 - SMITH D.W. : Recognizable patterns of human malformations.
W.B. Saunders ed., Philadelphie, 1970.
- 281 - SORSBY A. :
Congenital coloboma of the macula together with an account
of the familial occurrence of bilateral macular coloboma in
association with apical dystrophy and hands and feet.
Br. J. Ophtalmol., 1935, 19, 65-90.
- 282 - SOUTOUL J.H. :
La main humaine, "belle réussite fonctionnelle, mais anatomie
ancestrale !".
G.M. France, 1969, 76, n°16, 3315-3330.
- 283 - STEVENSON A.C., JOHNSTON H.A., STEWART P. :
Congenital malformations. A report of a study of series of
consecutives births in 24 centres.
World Health, org., Genève, 1966, 127 p.
- 284 - STEVENSON A.C., WARNOCK H.A.:
Observations on the results of pregnancies in women resident
in Belfast. I : Data relating to all pregnancies ending in
1957.
Ann. hum. Genet., 1958, 1959, 23, 382.

- 285 - STOLL C., LEVY J.M., FRANCFORT J.J. :
L'association phocomélie, ectrodactylie, malformations des oreilles, avec surdité, arythmie sinusale, constitue-t-elle un nouveau syndrome héréditaire ?
Arch. Frees. Pédiatrie, 1974, 31, n°7, p.669.
- 286 - STOLL R., MARAUD R. :
Introduction à l'étude des malformations.
Monographie de physiologie causale, 1965, 5, 205 p.
- 287 - SWALLON J.N., GRAY O.P., SHAPER P. :
Ectrodactyly, ectodermal-dysplasia and cleft lip and palate.
Brit. J. Dermatol., 1973, 89, n°9, 54-56.
- 288 - SWINYARD C.A. :
Limb development and deformity. Problems of evaluation and rehabilitation.
Springfield, C.C. Thomas ed., 1969.
- 289 - TAILLEMITE J.L. :
Malformations congénitales des membres.
Embryologie et étiologie.
EMC. Paris, Apl., 15200, A10, 1975.
- 290 - TEMTAMY S.A., MAC KUSICK V.A. :
Synopsis of hand malformations with particular emphasis on genetic factors. Birth defects. Limb malformations, 1969, 5, n°3.
- 291 - TEMTAMY S.A., SHOUKRY A.S., MOUSTAFA RHAFAT, et al. :
Probable Marden Walker syndrome evidence for autosomal recessive inheritance.
Excepta Med., internation. Congr. Ser., 1975, n° 340, 104-108.
- 292 - THIEFFRY S. :
Malformations et malfaçons de la main. In : La main de l'homme.
Hachette ed., 1973, 199-215.

- 293 - TOLEDO S.P.A., SALDANHA P.H., BORELLI A., et al. :
Further data of acheiropody.
J. Genet. hum., 1972, 20, n°3, 253-258.
- 294 - TORPIN R. :
Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amnionic bands.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 91, 65-75.
- 295 - TROUILLAS P. :
Les histodysplasies ou malformations tissulaires.
Rev? Prat., 1974, 24, n°39, 3463-3479.
- 296 - TUCHMANN-DUPLESSIS H. :
Recherche des effets tératogènes des médicaments. Procédés et exigences actuels.
Rev. Med., 1972, 9, 521-542.
- 297 - TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L. :
The influence of neuroleptics on prenatal development in mammals.
Proc. inter. Symposium on malformations on prenatal development in mammals.
Milan, 1971, 75-89.
- 298 - TUCHMANN-DUPLESSIS H., MERCIER-PAROT L. :
Risque tératogène des anticonvulsivants.
Bull. Acad. Med., 1973, 157, 487-490.
- 299 - TURPIN :
Essai sur l'étiologie des malformations.
Press. Med., 1955, 63, 1-857.
- 300 - VAILLAUD J.C., MARTIN J., SZEPETOWSKI G. :
Le syndrome orofaciodigital. Etude clinique et génétique, à propos de 10 cas observés dans une même famille.
Rev. Pediat., 1968, 4, 383-392.

- 301 - VAN BOGAERT, DELHAHE A. :
Observation d'un syndrome familial nouveau (BIEMOND) proche
de la maladie de LAURENCE-MOON-BARDET.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1936, 1, 683.
- 302 - VENTRUTO V., DI GIROLAMO R., FESTA B. :
Family study of inherited syndrome with multiple congenital
deformities, symphalangism , carpal and tarsal fusion, bra-
chydactyly, craniosynostosis - strabismus, hiposteo chondritis.
J. med. Genet., 1976, 13, 394-398.
- 303 - VERDAN C. :
A. propos de 50 observations de malformations congénitales des
mains.
Med. et Hyg., 1968, 824, 547.
- 304 - VERMA I.C., JOSEPH R., BHARGAVA S., et al. :
Split hand and split foot deformity, inherited as an autosomal
recessive trait.
Clin. Genet., 1976, 9, n°1, 8-14.
- 305 - VILLAVERDE M.M., DA SILVA J.A. :
Distal brachyphalangy of the thumb in mental retardation.
J. med. Genet., 1975, 17, n°4, 401.
- 306 - VITTOTI F., CARBONNEL Y. :
Le syndrome oculo-dento-digital. (dysplasie oculo-dento-digi-
tale).
Pédiatrie, 1976, 31, n°6, 593-601.
- 307 - VOGT A. :
Dyskephalie (Dysostosis cranio-facialis, maladie de CROUZON,
1912) und eine neuartige Kombination dieser Krankheit mit
syndaktylie der vier Extremitäten (Dyskephalodaktylie).
Klin. Mbl. Augenheilk., 1933, 20; 441-454.

- 308 - WALBAUM R., HAZARD C., CORDIER R. :
Brachydactylia with symphalangism, probably autosomal
recessive.
Hum. Genet., 1976, 33, n°2, 189-192.
- 309 - WALKER J.T.:
A pedigree of extra-digit V polydactylii in a Batutsi family.
Ann. Hum. Genet., 1961, 25, n°1, 65-68.
- 310 - WALLACE H.M., BAUMGARTNER L., RICH H. :
Congenital malformations and birth injuries in New-York city.
Pediatrics, 1953, 12, 525.
- 311 - WARKANY J. :
Congenital malformations. Note and comments.
Year Book Medical Publishers, 1971.
- 312 - WARKANY J., FRAUENBERGER G.S., MITCHELL A.G. :
Heredofamilial deviation. LAURENCE-MOON-BIEDL syndrome.
Am.J.Dis. Child., 1937, 53, 445-470.
- 313 - WHITFIELD M.F., BARR D.G.D. :
Cow's milk allergy in the syndrome of thrombocytopenia with
absent radius.
Arch. Dis. Child., 1976, 51, n°5, 337.
- 314 - WITSCHI E. :
Teratogenic affects from overripenses of the egg. In : Conge-
nital malformations.
The third intern. Confer., 7-13 sept. 1969, Excerpta med.
- 315 - WOOLF C.M., WOOLF R.M. :
A genetic study of syndactyly.
Soc. Biol., 1973, 20, n°3, 335-346.

316 - WYNNE D.R. :

Genetics and congenital malformations of the hand.

J. Irish. med. ass., 1973, 66, n°21, 596-598.

317 - YUJNOVSKY D., AYALA D., VINCITORIO A. :

A syndrome of polydactyly, syndactyly and triphalangeal thumbs in three generations.

Clin. Genet., 1974, 6, n°1, 51-59.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE	I	- INTRODUCTION.....	11
CHAPITRE	II	- PHYLOGENESE.....	15
CHAPITRE	III	- EMBRYOLOGIE DU MEMBRE SUPERIEUR.....	19
CHAPITRE	IV	- CLASSIFICATION DES MALFORMATIONS DE LA MAIN.....	49
CHAPITRE	V	- DE LA NECESSITE DE POURSUIVRE LES RECHERCHES.....	95
		CONCLUSIONS.....	102
		SOURCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	104

